

**ALTERACIONES MENTALES Y ARBOVIROSIS, REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS**

**MARIANA LAGOS GALLEGO**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA  
PEREIRA  
2018**

**ALTERACIONES MENTALES Y ARBOVIROSIS, REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS**

**MARIANA LAGOS GALLEGO**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
Especialista en Psiquiatría**

**Asesores**

**Julio César Gutiérrez Segura, MD  
Médico Especialista en psiquiatría  
Profesor del Programa de Medicina**

**Alfonso Javier Rodríguez Morales,  
MD, MSc, DTM&H, FRSTM&H(Lon), FFTM RCPS(Glasg), FACE, PhD(c).  
Investigador Senior  
Profesor del Programa de Medicina**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA  
PEREIRA  
2018**

NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

---

---

---

FIRMA DIRECTOR

---

FIRMA JURADO

---

FIRMA JURADO

Pereira, febrero de 2018

## AGRADECIMIENTOS

A mis mejores libros de medicina, los pacientes. Porque antes que ser enfermedad, somos seres humanos. Porque en su testimonio se escucha:

*“después de mi enfermedad, jamás volví a ser yo mismo.”*

A mis maestros de vida y libertad; mis padres, mi hermana, mi pareja; mis amigos.

A mis asesores de tesis, el Profesor Julio y el Profesor Alfonso; al Grupo de Investigación en Salud Pública y Enfermedades Infecciosas. Me han llevado de la mano, con la firmeza de cultivar la curiosidad para aprender a investigar, mientras se tiene dicha y sonrisa.

A mis profesores por su trabajo, porque a tesón de alta presión y fuego, forjan diamantes.

Finalmente, a la universidad, por ser universal, un espacio-tiempo de infinito conocimiento.

¡Viva la Universidad Pública!

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	10
INTRODUCCIÓN .....	12
1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	14
2. JUSTIFICACIÓN .....	15
3. OBJETIVOS .....	16
3.1 OBJETIVO GENERAL .....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
4. MARCO REFERENCIAL .....	17
4.1 MARCO TEÓRICO .....	17
4.1.1 Antecedentes históricos de la respuesta inmunológica en enfermedades infecciosas y sus manifestaciones neuropsiquiátricas .....	17
4.1.2 Arbovirosis y Vectores .....	18
4.1.2.1 Aspectos inmunológicos de la inflamación y sus manifestaciones Neuropsiquiátricas .....	19
4.1.2.2 Aspectos inmunológicos de las arbovirosis y sus manifestaciones neuropsiquiátricas .....	21
4.1.2.3 Arbovirosis y trastornos mentales .....	21
4.2 MARCO CONCEPTUAL .....	25
4.2.1 Arbovirosis .....	25
4.2.2 Trastorno mental .....	26
4.2.3 Depresión .....	26
4.2.4 Ansiedad .....	27
4.2.5 Calidad de vida .....	28
4.3 MARCO BIOÉTICO .....	29
5. DISEÑO METODOLÓGICO .....	30
5.1 MÉTODO DEL ANÁLISIS .....	30
5.2 PRIMERA REVISIÓN .....	30
5.3 SEGUNDA REVISIÓN .....	33
6. RESULTADOS .....	36
6.1 PRIMERA REVISIÓN .....	36
6.2 SEGUNDA REVISIÓN .....	37
7. DISCUSIÓN .....	44
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	50
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	51
10. BIBLIOGRAFÍA .....	53
ANEXO A. PARTICIPACIONES Y RECONOCIMIENTOS .....	59

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resultados estadísticos globales. Primera revisión .....	37
Tabla 2. Límites de confianza de resultados estadísticos globales. Primera revisión .....	37
Tabla 3. Resultados estadísticos globales y límites de confianza (Barras). Segunda revisión .....	38
Tabla 4. Resultados estadísticos globales de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación. Segunda revisión .....	39
Tabla 5. Prueba de Egger para la evaluación global del sesgo de publicación. Segunda revisión .....	40
Tabla 6. Prueba de Duval y Tweedie para la evaluación global del sesgo de publicación. Segunda revisión .....	40
Tabla 7. Resultados estadísticos de estudios sobre CHIK y límites de confianza (Barras) .....	41
Tabla 8. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios sobre CHIK .....	41
Tabla 9. Prueba de Egger para la evaluación del sesgo de publicación de estudios sobre CHIK .....	42
Tabla 10. Resultados estadísticos de estudios sobre DENV y límites de confianza (Barras) .....	43
Tabla 11. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios sobre DENV .....	43
Tabla 12. Resultados estadísticos de estudios que evaluaron la fase aguda de DENV y CHIKV y límites de confianza (Barras) .....	43
Tabla 13. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios que evaluaron la fase aguda de DENV y CHIKV .....	44
Tabla 14. Resultados estadísticos de estudios que evaluaron la fase crónica de DENV y CHIKV y límites de confianza (Barras) .....	44
Tabla 15. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios que evaluaron la fase crónica de DENV y CHIKV .....	44

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Funnel plot del error estándar para evaluar sesgo de publicación. Primera revisión .....	38
Figura 2. Funnel plot del error estándar para la evaluación global del sesgo de publicación CHIV y DENV. Segunda revisión .....	39
Figura 3. Funnel plot del error estándar para la evaluación del sesgo de publicación de estudios sobre CHIK .....	42

## RESUMEN

**Introducción:** estudios recientes han evidenciado diferentes alteraciones mentales, cuando se ha evaluado la calidad de vida, en pacientes con reumatismo Inflamatorio Crónico post-Chikungunya (RIC-pCHIK). Alteraciones que además se han observado en infecciones por el Virus del Dengue (DENV) y el Virus del Zika (ZIKAV), durante la fase aguda y crónica de las enfermedades. Sin embargo, su impacto global mediante meta-análisis, aún no se ha reportado.

**Métodos:** se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas, en las principales bases de datos (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/ Web of Science/Google Scholar). La primera revisión, hasta el primero de diciembre de 2016. La estrategia de búsqueda fue “mental” o “psiquiátrico” o “QoL” “Y” seguido por “chikungunya”. Idiomas: inglés y español. Se incluyeron estudios observacionales que evaluaran la calidad de vida con el SF-36, en pacientes con pCHIK-CIR. Se calculó la mediana estandarizada, con su correspondiente intervalo de confianza (95%). La segunda revisión, hasta el 1 de noviembre de 2017, en las principales bases de datos (PubMed/Scopus/Web of Science) la estrategia de búsqueda fue (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Depression”) (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Anxiety”) (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Mental” “Psychiatric”) Idiomas: inglés y español. Se incluyeron estudios observacionales que evaluaran como mínimo, depresión autoreportada, o mediante cuestionarios, en pacientes durante la fase aguda o crónica de CHIKV o DENV. Para ambas revisiones, se realizó un meta-análisis, para el que se utilizó el Comprehensive Meta-Analysis 3.3.070® con licencia para la (UTP).

**Resultados:** La primera revisión halló 118 citaciones. Incluyó 4 estudios, con 1736 pacientes. En todos ellos, se observó una reducción de la calidad de vida en los pacientes con Chikungunya crónico, comparado con aquellos curados (<12 semanas post-infección) (hasta en un 50%). Los resultados de este meta-análisis indican una reducción significativa del componente *salud mental*, del instrumento de evaluación para calidad de vida; con una mediana estandarizada=-1.467, 95 %CI (-1.598, -1.335), Z=-21,843, P<0.001 (I<sup>2</sup>=99.5%; Q=635.080). Funnel plot del error estándar no evidenció sesgo de publicación; valor de t para el análisis de Egger's fue 5.5 (p=0.03).

La segunda revisión halló 241 citaciones. La prevalencia general de depresión, asociada a CHIKV/DENV en 8 estudios seleccionados, entre 1,649 pacientes, fue 39.3% (95% CI 36.6-42.1;  $\tau^2=1.471$ ; I<sup>2</sup>=97.8; p<0.001). Para los estudios solo CHIKV (n=6), entre 911 pacientes, el valor estimado fue 25.1% (95% CI 22.0-28.5;  $\tau^2=1.338$ ; I<sup>2</sup>=96.2; p<0.001), mientras que para dengue (n=2) con 738 pacientes,



el estimado fue 52.6% (95% CI 48.7-56.4;  $\tau^2=1.664$ ;  $I^2=98.9$ ;  $p<0.001$ ). Para la fase aguda ( $n=4$  [2 con DENV, 2 con CHIKV], con 798 pacientes, el estimado fue 51.3% (95% CI 47.5-55.1;  $\tau^2=1.730$ ;  $I^2=97.2$ ;  $p<0.001$ ), mientras para la fase crónica ( $n=4$ , todos para CHIKV), con 851 pacientes, fue 25.5% (95% CI 22.3-28.9;  $\tau^2=1.378$ ;  $I^2=97.6$ ;  $p<0.001$ ). El análisis global, mediante el funnel plot y la regresión Egger's sugirió sesgo de publicación (-7.46;  $p=0.06$ ) (confirmado por el método *Duval and Tweedie's trim and fill*).

**Conclusión:** Este meta-análisis evidenció que las consecuencias crónicas de la enfermedad por CHIKV pueden afectar la salud mental (reducción global >20%) medida mediante SF-36. Además, según los hallazgos, en el más conservador de los escenarios, aproximadamente un tercio de los pacientes, en cualquier fase de la enfermedad por DENV o CHIKV podrían reportar depresión, siendo más alta aún durante la fase aguda del dengue (casi un 50% de los pacientes) en comparación con aquellos en la fase crónica por chikungunya (25%). Es importante resaltar que nuestros hallazgos sugieren una clara necesidad de aumentar el número de estudios sobre depresión y otras alteraciones mentales, en estas y otras arbovirosis. Es necesario utilizar cuestionarios validados y estandarizados, para un adecuado diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** infección por arbovirus, medicina tropical, virus chikungunya, virus zika, dengue, calidad de vida, depresión, ansiedad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recent studies have provided information regarding mental impairment in chronic chikungunya patients (CHIKV) when assessed quality of life (eg. by SF-36). Also mental alterations in Dengue Virus (DENV) and Zika Virus (ZIKAV), have been reported during acute and chronic phase. Those findings have been neglected, at systematic reviews and meta-analysis.

**Methods:** two systematic reviews were conducted. (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/ Web of Science/Google Scholar). First review, up to December 1, 2016. The search strategy was “mental” or “psychiatric” or “QoL” plus “AND” followed by “chikungunya”. Languages: English and Spanish. Observational studies that assessed QoL with the SF-36 in patients with pCHIK-CIR, were included in a meta-analysis. Second review, up to November 1, 2017. The search strategy was “mental” or “psychiatric” or “depression” plus “AND” followed by “chikungunya” and “dengue”. Languages: English and Spanish. Observational studies that assessed at least self-reported depression (or using questionnaires) in patients with acute or chronic chikungunya or dengue, were included. For both of them, Comprehensive Meta-Analysis 3.3.070® licensed (UTP), was used for this meta-analysis.

**Results:** in the first review, 118 citations were found. Four studies summarizing, including 1736 patients were included. In all of them QoL was reduced in chronic chikungunya patients compared with those cured (<12 weeks post-infection) (even up to 50%). The results of the meta-analysis indicate a significant reduction of the Mental Health component of the QoL: SMD=-1.467, 95 %CI (-1.598, -1.335), Z=-21,843, P<0.001 ( $I^2=99.5\%$ ; Q=635.080). The funnel plot of standard error by SMD did not suggest bias publication; t-value for Egger's regression was 5.5 (p=0.03).

In the second review, literature search yielded 241 citations. The pooled prevalence of depression associated to CHIKV/DENV in 8 selected studies among 1,649 patients was 39.3% (95% CI 36.6-42.1;  $\tau^2=1.471$ ;  $I^2=97.8$ ; p<0.001). When considering just CHIK studies (n=6), among 911 patients, estimate was 25.1% (95% CI 22.0-28.5;  $\tau^2=1.338$ ;  $I^2=96.2$ ; p<0.001), while for DENV studies (n=2) with 738 patients, estimate was 52.6% (95% CI 48.7-56.4;  $\tau^2=1.664$ ;  $I^2=98.9$ ; p<0.001). For studies at acute phase (n=4 [2 with DENV, 2 with CHIKV], with 798 patients, estimate was 51.3% (95% CI 47.5-55.1;  $\tau^2=1.730$ ;  $I^2=97.2$ ; p<0.001), whilst at chronic phase (n=4, all for CHIKV), with 851 patients, was 25.5% (95% CI 22.3-28.9;  $\tau^2=1.378$ ;  $I^2=97.6$ ; p<0.001). Globally, the funnel plot and the Egger's regression suggested bias publication (-7.46; p=0.06) (confirmed with Duval and Tweedie's trim and fill).

**Conclusions:** as evidenced in this meta-analysis, chronic consequences of CHIKV would be also affecting mental health, when evaluated with SF-36 questionnaires (global pooled reduction of >20%). According to our results in the most conservative scenario, approximately one third of patients at any stage of DENV or CHIKV would report depression, being higher during acute phase and for DENV (around half of patients), in comparison to chronic chikungunya (25%). It is important to highlight that the findings suggest a clear need to increase the number of studies about depression and other mental disorders in these and other arboviral diseases. It is necessary to use standardized and validate questionnaires, given consequently the implications for diagnosis and therapeutics.

**Key words:** arboviruses, tropical medicine, chikungunya virus, zika virus, dengue, quality of life, depression, anxiety.

## INTRODUCCIÓN

Estudios recientes sobre infecciones por arbovirosis, entre los que se encuentra la infección por el virus del CHIKV, ZIKAV y DENV, han evidenciado alteraciones neurológicas y psiquiátricas, que en distintos contextos, afectan la vida de quienes las padecen; algunas permanecen en el tiempo y sus secuelas pueden llegar a ser crónicas e incapacitantes.(1, 2)

La fiebre por virus CHIKV se ha convertido en un problema de salud pública emergente en la Región de las Américas. Desde que la OPS/OMS (Organización Panamericana de Salud/Organización Mundial de la Salud), a finales de 2013 reportó la confirmación de casos de transmisión autóctona, en la subregión del Caribe, hasta la fecha más de 25 países han confirmado su aparición. (3) En 2015 la aparición de la enfermedad por el virus del ZIKAV en América Latina generó consecuencias epidémicas. A partir de la confirmación de la circulación de ZIKAV en el país, se han notificado un total de 31.555 casos, de los cuales 25.950 son confirmados por clínica, 1.504 por laboratorio y 4.101 sospechosos. También se han notificado 5.013 casos en gestantes, de los cuales 459 han sido confirmados por laboratorio. No se ha notificado ningún caso de mortalidad.(3)

Durante el transcurso de aparición, las arbovirosis en mención, no sólo comparten síntomas muy similares, sino también vectores comunes que han hecho difícil su control, en términos epidemiológicos a nivel global.(4) El control del dengue se ha convertido en una labor difícil, debido a su rápida dispersión en la zona tropical, e infectando alrededor de 390 millones de personas; con un estimado de 4 billones de personas con riesgo de infección, para alguno de los cuatro serotipos(4). En Colombia representa un problema prioritario en salud pública debido a la reemergencia y la incidencia de dengue grave, la infestación por *A. aegypti* de más de 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 msnm, y la urbanización de la población por problemas de violencia.(5)

Estas enfermedades causadas por CHIKV, ZIKAV y DENV, son transmitidos a través de la picadura del mosquito del género *Aedes*, particularmente *A. aegypti* y *A. albopictus*. Pueden cursar con reacción cruzada plasmática (2) y presentar síntomas similares que cursan con alteraciones, agudas, subagudas o crónicas y manifestarse como un exantema máculopapular febril de inicio súbito, acompañado por artralgias, inyección conjuntival y exantema (6). Para infecciones por CHIKV, algunas manifestaciones clínicas como el dolor articular, pueden persistir incluso hasta seis años después de la fase inicial y se ha observado que aproximadamente, un 50% de los pacientes, pueden cursar con artritis reumática crónica. (7, 8)

CHIKV, ZIKAV y DENV son infecciones que han implicado una importante carga económica y de enfermedad para el país. Sin embargo, muchos aspectos de estas enfermedades aún son desconocidos. En el contexto de estas tres patologías se ha reportado, un compromiso importante de la salud mental a diferentes niveles; múltiples reportes de caso y estudios poblacionales han documentado depresión, trastornos somatomorfos, trastornos de ansiedad, delirium, síntomas psicóticos y quejas somáticas.(9, 10) Además, aquellos pacientes que persisten sintomáticos, durante las fases crónicas de estas enfermedades, presentan un deterioro de la calidad de vida, que se hace evidente en el componente de salud mental, medido a través de distintos instrumentos validados.(11)

Teniendo en cuenta la importancia de las implicaciones biopsicosociales y la carga que tienen para la población colombiana, con la gravedad que implica el hecho de ser transmitidas por el mismo vector y cuyo espectro clínico es diverso, se realizó una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, con el objetivo de determinar y evidenciar la magnitud de la afecciones sobre la salud mental de los individuos y por tanto, conocer los trastornos mentales asociados a estas arbovirosis.

## 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Múltiples estudios han evidenciado la aparición de diversas manifestaciones neuropsiquiátricas, asociadas a la infección por arbovirosis. Se han descrito síntomas neurológicos e incluso compromiso mental asociado a las patologías causadas por CHIKV, ZIKAV y DENV. Son enfermedades cuyas proporciones internacionales, han afectado un gran número de habitantes, con secuelas crónicas e incluso mortales; presentan además, manifestaciones psiquiátricas y neurológicas atípicas, que afectan las funciones cognitivas superiores.(12)

A pesar de lo anterior, no existe en la literatura, estudios que permitan integrar de forma objetiva y sistemática, el estado del arte en este campo. Es necesario comprender a fondo este fenómeno, para dar a conocer la gravedad que implica padecer estas enfermedades. Es necesario conocer de manera metódica y organizada, cuál es la aparición tangible de las patologías mentales, en infecciones sobre las que hasta hace poco, no se conocía su repercusión, como se ve alterada la calidad de vida y el pronóstico de las personas que la padecen.

Poner en evidencia a través de una revisión sistemática y meta-análisis, ayudará a comprender ¿Cuáles son las diferentes manifestaciones mentales, relacionadas con las enfermedades por CHIKV, ZIKAV y DENV en la población general? Lo anterior, con el fin de evidenciar un problema emergente, que permita plantear nuevas y más eficaces formas de tratamiento, adecuadas políticas de salud pública e intervención en la comunidad.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones por CHIKV, ZIKAV y DENV, transmitidas por el mismo vector, pueden presentar una coinfección y manifestarse clínicamente de forma similar. A pesar de los diversos estudios que evidencian manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes que padecen estas arbovirosis, no existe aún en la literatura, una revisión sistemática y objetiva, que haga tangible esta realidad y determinar alguna relación. Es fundamental determinar el comportamiento de estas patologías, teniendo en cuenta que se ha manifestado con síntomas neurológicos, incluso compromiso mental. Las proporciones internacionales, han afectado de forma dramática un gran número de habitantes, con secuelas crónicas e incluso mortales. Pese a que los estudios han demostrado, un compromiso mental y psicológico significativo con alteración de la calidad de vida, poco se ha hecho con respecto a las necesidades emocionales y las consecuencias negativas sobre la salud mental de esta población. Se amerita un estudio que permita dilucidar este fenómeno de manera integral, con la iniciativa de aportar conocimiento sobre las problemáticas de salud pública del país, abordar de una forma holística, los programas de prevención, promoción, intervención y rehabilitación, en mejora de las condiciones de las personas afectadas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia relativa de pacientes que desarrollan manifestaciones psiquiátricas por las infecciones causadas por CHIKV, ZIKAV y DENV.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la ocurrencia de manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la fase aguda y crónica de la infección por CHIKV, ZIKAV y DENV.
- Determinar el compromiso sobre los componentes mentales de la calidad de vida en la fase crónica del CHIKV.



## 4. MARCO REFERENCIAL

### 4.1 MARCO TEÓRICO

#### 4.1.1 Antecedentes históricos de la respuesta inmunológica en enfermedades infecciosas y sus manifestaciones neuropsiquiátricas

Diferentes alteraciones mentales ampliamente documentadas, se han asociado al desarrollo de enfermedades infecciosas. Se ha observado una relación en la aparición de reacciones inmunológicas cruzadas, luego de la infección por agentes patógenos. La psiquiatría se ha interesado por hallar explicación a estas manifestaciones y considerar la respuesta inmunológica, no solo como origen de algunas patologías mentales, sino también como manejo terapéutico.

Se debe el crédito a los griegos antiguos el uso de la *piroterapia* de Hipócrates; él fue el primero en observar el beneficio que tenía la fiebre para el manejo de la epilepsia. Galeno fue el primero en descubrir que la hipertermia, tenía efectos benéficos sobre los síntomas psiquiátricos y luego Pinel, Esquirol, Briquet y Maudsley describieron también hallazgos similares. (13) A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, Jacobi y Julius Wagner-Jauregg (psiquiatra galardonado en 1927 con el Premio Nobel en Medicina, por haber descubierto el valor terapéutico de la malaria), comenzaron a utilizar la fiebre inducida a través de la *malarioterapia*, para el tratamiento de la psicosis en la Parálisis General (neurosífilis) y posteriormente, para otros trastornos psicóticos, como la melancolía o la esquizofrenia. (13, 14) Estos primeros trabajos dieron origen al desarrollo de la psiquiatría biológica, en el abordaje *orgánico* de los trastornos mentales, para dar luces sobre la posibilidad de atribuir a ciertas áreas específicas del cerebro y su funcionamiento, los orígenes, aún desconocidos, de las patologías mentales. (15)

En 1894 Osler, en su monografía sobre “Corea y Afectaciones Coreiformes” describió por primera vez, comportamientos obsesivo-compulsivos en la Corea de Sydenham. (16) En 1965 Langlois y Force reportaron la coexistencia de Tics y Corea Sydenham, en un paciente de 6 años, precipitado por una infección, quien respondió satisfactoriamente al manejo con antibióticos y neurolépticos. En 1978, Kondo and Kabasawa reportaron un trastorno por Tics, el cual inició de manera abrupta, 10 días después de un episodio febril, en el cual se detectaron Anticuerpos Antiestreptolisina O (AEO), con una adecuada respuesta al manejo con corticoides. A partir de estos hallazgos, se inició la discusión sobre el papel de los estresores biológicos en trastornos obsesivos y movimientos anormales, para dar inicio a las descripciones primordiales del síndrome PANDAs (Pediatric

Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus). (16)

El Síndrome PANDAS, agrupa trastornos neuropsiquiátricos como la corea de Sydenham, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de Gilles de la Tourette, relacionados con la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A. (17) Los procesos fisiopatológicos que se han propuesto, como base de los trastornos neuropsiquiátricos post estreptocócicos, se sustentan en la posible existencia de una susceptibilidad genética individual, en la cual hay una transmisión autosómica dominante con penetrancia completa. Luego de la infección posterior al contacto con el estreptococo, se produce una respuesta inmune anormal; los Anticuerpos activados por los Antígenos Bacterianos, que generan una reacción cruzada con antígenos cerebrales, afectan específicamente los núcleos de la base y alteran a este nivel, ciertos sitios específicos para el control de los impulsos y la coordinación del movimiento.(16)

Para el tratamiento de otras patologías infecciosas, por serendipia se descubrieron propiedades antidepresivas de fármacos como la iproniazida; antibiótico introducido a mediados del siglo XX y utilizado inicialmente para el manejo de la tuberculosis. Interrogantes relevantes surgieron a partir de estas observaciones y se generaron algunas hipótesis iniciales, sobre la fisiopatología de la depresión con respecto al papel de la inflamación.(18)

También en la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha descrito cómo la lesión directa sobre el parénquima cerebral, principalmente durante el período de defensa del sistema inmune ante la noxa viral, está involucrada en el desarrollo del deterioro cognitivo en los pacientes con esta enfermedad; quienes desarrollan Alteraciones Neurocognitivas Asociadas al VIH (ANAV o HAND, por sus siglas en inglés). Se ha identificado la secreción de proteínas virales neurotóxicas, como la Tat y la gp120, las cuales afectan la permeabilidad de la Barrera Hematoencefálica (BHE) facilitando así, la entrada de mayor cantidad de leucocitos infectados, al cerebro. Las proteínas Tat y gp120, potencia efectos neurotóxicos con la liberación de moléculas neuroinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , que desencadena apoptosis y eventualmente el desarrollo de ANAV.(19)

#### **4.1.2 Arbovirosis y Vectores**

Ya desde hace unos años se han estudiado las bases inmunológicas de las Arbovirosis, en distintas ramas de la ciencia, considerando el impacto de esta enfermedad en la población mundial. Sus manifestaciones clínicas se han comportado de manera similar, en diferentes fases de su ciclo, lo cual complejiza la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento.(20, 21)

Las enfermedades zoonóticas, representan la mayoría de enfermedades infecciosas en la población mundial, con millones de casos mortales, o secuelas crónicas graves que afectan personas en todo el mundo. Entre ellas las arbovirosis; denominación que hace referencia a las infecciones transmitidas por artrópodos, en inglés (arthropod – borne – viruses). (22) Se han reconocido por lo menos 135 arbovirosis que causan enfermedades en los humanos, con rangos asintomáticos hasta las presentaciones fatales fulminantes.

En su gran mayoría, los arbovirus son virus ARN, que pertenecen al género *Alphavirus*, *Flavivirus*, *Ortobunyavirus*, *Nairovirus*, *Flebovirus*, *Orbivirus*, *Vesiculovirus* y *Togotavirus*. Entre los virus ADN, el de la *Peste Porcina Africana* (género *Asfivirus*) representa el único arbovirus ADN. (23) Son transmitidas a los humanos por insectos hematófagos; específicamente los mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* y *A. albopictus*) (20); son responsables de la infección de muchas arbovirosis a nivel mundial. Sin embargo, los seres humanos, se han convertido en el amplificador primario de estos virus, particularmente en zonas urbanas. La transmisión ocurre cuando una persona infectada, es mordida por el mosquito y luego carga la enfermedad para transmitirla a otro huésped. Por sus características generales, *A. aegypti* es el vector más eficiente para transmitir enfermedades; tiene la capacidad de desarrollar su ciclo completo de larva a insecto adulto, en cercana proximidad con el huésped humano; muerde a varios humanos, en el curso de un único episodio de alimentación y transmite rápidamente el virus a múltiples huéspedes en poco tiempo. El *A. albopictus* carece de esta preferencia por convivir con los humanos; sin embargo, tiene mayor tolerancia a los ambientes fríos, por tanto, aumenta el área geográfica de riesgo. (24)

#### **4.1.2.1 Aspectos inmunológicos de la inflamación y sus manifestaciones neuropsiquiátricas**

En la literatura actual, hay una creciente intención de profundizar en las manifestaciones en las patologías con consecuencias inflamatorias crónicas, las polineuropatías, los síndromes neurológicos y enfermedades reumáticas, todas con un efecto negativo sobre la calidad de vida.(25) Se ha documentado la disminución significativa del componente *salud mental*, estudiado y medido a través del SF-36, lo que se traduce en factores de riesgo altamente asociados a patologías psiquiátricas, en el contexto de la cronicidad de otros síntomas emergentes.

Varios trastornos mentales, incluyendo trastornos del humor y trastornos de ansiedad, se han asociado con la desregulación de inmunomoduladores como las interleuquinas, algunas glicoproteínas y citoquinas, que influyen en el funcionamiento inmunológico, inflamatorio, neuroendocrino, metabólico y

neurofisiológico en el ser humano. (26) En la depresión y Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) se encuentran diferencias en numerosos biomarcadores inmunológicos, como la Proteína C Reactiva (PCR), el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), los linfocitos y las Células Natural Killer citotóxicas, Interleuquina-2. (26)

Estudios sobre la relación entre la IL-2 (y su receptor) con trastornos mentales, han sugerido que se halla disminuida en pacientes con TEPT y depresión severa y moderada. Por otro lado, en algunos meta-análisis, se ha encontrado aumentada, en pacientes con esquizofrenia y a su vez, se comporta de manera diferente en grupos étnicos diversos; las personas afrodescendientes sanas, producen mayores cantidades de IL-2 que las personas caucásicas sanas. (26) La Interleuquina-6 (IL-6), otro biomarcador con efectos inflamatorios, cumple un rol pleiotrópico, con funciones pro-inflamatorias y pro-inmunológicas, estimulando linfocitos en contra de agentes infecciosos. Su aumento se ha relacionado con TEPT, estrés psicológico, trauma temprano, depresión mayor y esquizofrenia. (26)

La disregulación de sustancias con propiedades pro-inflamatorias, tiene efectos importantes sobre el sistema cardiovascular al aumentar síntesis de PCR, la agregación plaquetaria y proliferación de tejido liso vascular, para la formación de la placa aterosclerótica. (12) Los mediadores inflamatorios aumentados, pueden cruzar la Barrera Hematoencefálica, dañar los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana neuronal y alterar la cognición, la percepción, el estado de ánimo y el comportamiento. (12, 27)

En una revisión reciente, se ha observado cómo algunas infecciones virales, afectan de manera directa el parénquima cerebral, a través de la activación o disregulación de factores inflamatorios. (12, 27) Estos factores alteran el funcionamiento de neurotransmisores como la dopamina, la cual es producida en la sustancia negra y se ha visto afectada a este nivel; la repercusión sobre las vías hacia la corteza frontal, el núcleo estriado y el núcleo acumbens, tiene efectos deletéreos sobre los centros del control del movimiento, la memoria de trabajo, la recompensa y la motivación. También se produce un efecto inhibitorio sobre la serotonina y el Interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ), implicado en la aparición de síntomas depresivos. (12, 27) El compromiso de las vías glutamatérgicas, fundamentales en el proceso de aprendizaje y fijación de la memoria, que requieren un proceso de potenciación a largo plazo, pueden estar inhibidas bajo el influjo de sustancias como la Interleuquina-beta (IL-1 $\beta$ ), el FNT o el Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). (27)

#### **4.1.2.2 Aspectos inmunológicos de las arbovirosis y sus manifestaciones neuropsiquiátricas**

Se ha planteado como hipótesis, la posible relación entre factores quimiotácticos cruzados, implicados en el proceso inflamatorio de la enfermedad por CHIKV, ZIKAV y DENV. (2) Se ha identificado la participación específica de inmunomoduladores comunes en depresión y CHIKV como la Interleuquina-6 (IL-6), entre otras, implicada en la fisiopatología de la depresión y la ansiedad, dentro de la cascada proinflamatoria. (2, 26) Durante la depresión, múltiples factores fisiológicos se involucran en la activación de estas respuestas; factores normales en la reacción al estrés, bajo estímulos nocivos crónicos, pueden estar alterados y precipitar cuadros depresivos. (28, 29)

Componentes fundamentales se identifican en la respuesta al estrés. Inicialmente un estado de ansiedad leve, cambia la atención y la cognición, hay disforia y se modifica el proceso de respuesta al placer y a la recompensa. Se activa la liberación de corticotropina a través del eje hipotálamo – hipófisis – corteza adrenal, incluyendo el cortisol.(29) La activación del sistema locus ceruleus – neurotransmisores monoaminérgicos y el sistema nervioso simpático. El sistema glutamatérgico (incluyendo la ketamina) en la depresión. La resistencia a la insulina, la inflamación y los factores protrombóticos emergen, para proveer glucosa al cerebro rápidamente, además de una preparación premonitoria a daños tisulares o hemorrágicos eventuales durante las situaciones de fuga o pelea. Para asegurar calorías ante la respuesta del cuerpo al estrés, la hormona de crecimiento, el eje gonadal y tiroideo se inhiben parcialmente a nivel central y periférico.(12, 29) Se presentan cambios adaptativos también a nivel intracelular, entre ellos la estimulación de la integridad neuronal para responder a demandas externas de estrés; producción de Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (FNDK), neurogénesis, aumento de la plasticidad neuronal y aumento de la respuesta del retículo endoplasmático.(29) Los procesos antes descritos, permanecerán activos en el organismo, para asegurar la respuesta efectiva ante el estrés, tanto como sea necesario. Es la cronicidad de factores estresantes, lo que genera la continua activación y la desregulación que puede desencadenar síntomas afectivos o ansiosos.(12, 29)

#### **4.1.2.3 Arbovirosis y trastornos mentales**

##### **4.1.2.3.1 Dengue (DENV)**

La OMS estima que hay aproximadamente 50 millones de casos de dengue en el mundo cada año, casi 500 mil casos de Dengue Hemorrágico y 24 mil muertes anuales. El primer brote de dengue hemorrágico reportado en Asia y el Pacífico

fue a mediados de los años 50, con recrudescencias cada 3 a 5 años, en zonas híper- endémicas.(10)

En Colombia, entre 1978 y 2008, se presentaron 803.157 casos de DENV. Anualmente ocurre un promedio de 25.177 casos, que corresponde a 119.8 casos por 100.000 habitantes en riesgo. Se pasó, de 5.2 casos por 100.000 habitantes en la década de los 90, a 18.1 casos por 100.00 habitantes en los últimos 5 años.(5)

Al DENV le constituyen cinco tipos virales, serológicamente diferenciables (Dengue 1, 2, 3, 4 y 5) que comparten analogías estructurales y patogénicas y cualquiera puede producir las formas graves de la enfermedad; sin embargo los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecimientos.(30) Son virus constituidos por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro, con proteínas estructurales de la envoltura, membrana y cápside, así como un genoma de ácido ribonucleico (ARN). También tienen otras proteínas no estructurales. Los virus del dengue pertenecen al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Todos los vectores conocidos, que puedan transmitir los cuatro serotipos del virus del dengue, pertenecen al género *Aedes*, de los cuales el *Aedes aegypti* es el más importante.(31)

La primera manifestación clínica es la fiebre, de intensidad variable, aunque puede ser antecedida por diversos pródromos. En el dengue sin signos de alarma, la fiebre se asocia a cefalea, dolor retro-ocular e inyección conjuntival, artralgias y mialgias. (30) Puede haber eritema faríngeo, dolor abdominal discreto y diarrea. Es una enfermedad dinámica; a pesar de ser de corta duración (no más de una semana en casi el 90% de los casos), puede agravarse de manera súbita y debutar con hepatitis, insuficiencia hepática, encefalopatía, miocarditis, hemorragias severas, choque y muerte. (5, 32)

La evidencia sugiere que debido a la carga y deterioro que genera la enfermedad, al igual que su severidad y el compromiso sistémico, un alto porcentaje de pacientes reúne criterios para ansiedad y depresión; se halló una alta correlación entre la gravedad de los síntomas, los conteos bajos de plaquetas y síntomas mixtos de ansiedad y depresión. (10, 22) En investigaciones previas, los pacientes que padecen esta enfermedad, también desarrollan condiciones psiquiátricas y psicológicas graves, que afectan su autonomía y capacidad resolutoria; presentan trastornos mentales como fobia o estrés postraumático; hay aumento de irritabilidad, estrés y temor, lo cual afecta su condición mental y otros aspectos de su personalidad. (33) La infección, en sus estadios más graves, puede ser mortal y se ha descrito una incidencia importante de estados mentales alterados y delirium

durante estas fases de la enfermedad.(34, 35)

#### **4.1.2.3.2 Chikungunya (CHIKV)**

Se describió por primera vez en 1952, durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania. Durante 2015, en las Américas, ante la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se notificaron 693.489 casos sospechosos y 37.480 confirmados. La mayor carga correspondió a Colombia, con 356.079 casos sospechosos. La cifra es inferior a la de 2014, cuando en la región se notificaron más de 1 millón de casos sospechosos. (36) En Colombia, los primeros cuatro casos de CHIKV se notificaron en septiembre de 2014 en el municipio de Mahates, departamento de Bolívar y a menos de dos meses, se notificaron 10.015 casos sospechosos, al Instituto Nacional de Salud, en 24 entidades territoriales, de los cuales, 175 casos fueron confirmados. La región Caribe, es la más afectada con casi el 98 % de los casos. (37)

Esta enfermedad es causada por el CHIKV, un arbovirus que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. Se transmite a los seres humanos por el mosquito *Aedes aegypti*. Fue aislado por primera vez en 1953 y desde entonces, se han reportado diferentes brotes en Asia, África y América.(38) El cuadro clínico en la fase aguda se caracteriza por fiebre y escalofríos, malestar general, dolor articular y edema, en ocasiones con o sin exantema. Estos síntomas pueden persistir por un tiempo prolongado, esto debido a que el período de incubación puede ir desde 1 a 3 días o 1 a 12 días.(39) Sin embargo, existe evidencia de sintomatología que puede extenderse incluso durante años, principalmente el compromiso articular y afectar significativamente la calidad de vida de quienes la padecen, incluso desarrollar síntomas depresivos y ansiosos.(40, 41)

Aunque no se comprende muy bien la fisiopatología, se conoce que presenta un efecto citopático, lo cual afecta distintas células adherentes, como las células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos y macrófagos.(37) Estudios inmunológicos han mostrado que antígenos virales se depositan exclusivamente en el músculo esquelético, identificando a los fibroblastos como células satélites, sobre las cuales actúan, lesionándolas a nivel muscular y articular.(9, 37)

Su permanencia en estos lugares podría explicar las características clínicas. Hay múltiples manifestaciones neurológicas, psicológicas, dermatológicas e incluso falla orgánica múltiple. Se ha descrito también, cuadros de encefalitis, mielopatía y polineuropatía y algunas alteraciones del comportamiento que pueden presentarse hasta en un 60%. El dolor crónico se ha considerado un factor agravante que puede afectar la calidad de vida. La infección por CHIKV puede desencadenar

quejas psicológicas como insomnio, agresividad, pesimismo y pérdida de concentración.(30, 42)

Un estudio para determinar manifestaciones atípicas analizó un brote de CHIKV ocurrido en abril de 2005, en la isla de La Reunión, Océano Índico. Se reportó la aparición de CHIKV con algunas manifestaciones de variable severidad, en el cual seis pacientes desarrollaron meningoencefalitis y hepatitis aguda. Se definió para este análisis, como casos atípicos severos, aquellos que necesitaran soporte de al menos una función vital. Se registraron 610 casos atípicos de Chikungunya: 222 fueron severos, 65 casos fueron mortales.(43) Otro estudio describió la aparición de anormalidades neurológicas, con alteración de las funciones mentales superiores. Encontraron que los pacientes podían presentar convulsiones, encefalitis, déficit neurológico focal y resultados anormales en la TAC (Tomografía Axial Computarizada); además secuelas neurológicas e incluso la muerte.(43, 44)

#### **4.1.2.3.3 Zika (ZIKAV)**

El ZIKAV es un Flavivirus, aislado por primera vez en 1947 en un primate de la especie *M. mulatta* en Uganda. Solo hasta 1968 se aisló y se comprobó la transmisión a humanos en Nigeria. En América se reportó el primer caso autóctono en febrero de 2014, en Isla de Pascua, Chile. Desde febrero de 2015 se han reportado casos en Brasil y en Mayo de 2015 se emitió la alerta epidemiológica por OMS/OPS para las Américas, por confirmación de transmisión autóctona en Brasil.(3, 45)

Es un problema de salud pública emergente en la Región de las Américas. Por esta razón, Colombia inició un proceso de preparación ante la introducción del virus y la vigilancia epidemiológica del evento a nivel nacional. Se han notificado un total de 31.555 casos, de los cuales 25.950 son confirmados por clínica, 1.504 por laboratorio y 4.101 sospechosos.(3, 45) También se han notificado 5.013 casos en gestantes, de los cuales 459 han sido confirmados por laboratorio. En Colombia, el Instituto Nacional de Salud confirmó los primeros cuatro casos autóctonos del ZIKAV en la semana epidemiológica número 40 de 2015; varias regiones presentaron infestación de *Aedes aegypti* y/o *Aedes albopictus*, lo cual facilitó la transmisión de esta enfermedad.(45)

Los pacientes afectados por el ZIKAV, usualmente presentan manifestaciones clínicas leves y solo 1 de cada 4 personas presenta sintomatología más grave. En Latinoamérica empezó a evidenciarse desde finales del 2015, la posible asociación de este virus, con la presencia de microcefalia en fetos de mujeres gestantes infectadas; en algunos pacientes la aparición de síntomas neurológicos



ha hecho más tórpida la evolución y la recuperación.(45)

Es un virus neurotrópico, compuesto por una cadena simple de RNA, que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. El genoma del virus incluye dos regiones no codificadas y una región que codifica una poliproteína, la cual se cliva a la cápsula, precursor de membrana y envoltura; además de poseer 7 proteínas no estructurales.(46) Basados en el árbol filogenético reportado por Weaver et al, el ZIKAV difiere de otros flavivirus por una divergencia del 20% en la secuencia de nucleótidos.(46)

Se consideraba una infección con mayor incidencia en la región tropical de África y Asia. El cuadro clínico debutaba como una enfermedad febril autolimitada, asociada a exantema macular o papular, artritis o artralgias y conjuntivitis no purulenta; sin embargo, vale anotar que en recientes hallazgos, se ha podido establecer una asociación entre la infección por este virus y su lesión neurotrópica, con secuelas neurológicas graves.(47) Se ha reportado casos en los cuales se ha detectado la aparición de déficit cognitivo, autismo, malformaciones congénitas, microcefalia, microencefalia fetal y síndrome de Guillain Barré.(46) Con respecto a los síntomas psiquiátricos, poco se ha documentado en la literatura; sin embargo se ha reportado la presunta relación entre un primer episodio psicótico y la reacción inmunológica cruzada ante la infección por DENV y ZIKAV, luego de descartar otras patologías médicas.(48) Los mecanismos a través de los cuales ocurren estas manifestaciones no han sido esclarecidos.(46)

## **4.2 MARCO CONCEPTUAL**

### **4.2.1 Arbovirosis**

Son aquellas las infecciones transmitidas por artrópodos, en inglés (arthropod – borne – viruses). (22) Se han reconocido por lo menos 135 arbovirosis que causan enfermedades en los humanos, con rangos asintomáticos hasta las presentaciones fatales fulminantes. En su gran mayoría, los arbovirus son virus ARN, que pertenecen al género *Alphavirus*, *Flavivirus*, *Ortobunyavirus*, *Nairovirus*, *Flebovirus*, *Orbivirus*, *Vesiculovirus* y *Togotovirus*. Entre los virus ADN, el de la *Peste Porcina Africana* (género *Asfivirus*) representa el único arbovirus ADN. (23) Son transmitidas a los humanos por insectos hematófagos; específicamente los mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* y *A. albopictus*) (20); son responsables de la infección de muchas arbovirosis a nivel mundial.

### **4.2.2 Trastorno Mental**

La quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), de la American Psychiatric Association (APA) lo definen como el

“síndrome o un patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar (p. ej., dolor), a una discapacidad (p. ej., deterioro en una o más áreas de funcionamiento) o a un riesgo significativamente aumentado de morir o de sufrir dolor, discapacidad o pérdida de libertad. Además, este síndrome o patrón no debe ser meramente una respuesta culturalmente aceptada a un acontecimiento particular (p. ej., la muerte de un ser querido). Cualquiera que sea su causa, debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica. Ni el comportamiento desviado (p. ej., político., religioso o sexual) ni los conflictos entre el individuo y la sociedad son trastornos mentales, a no ser que la desviación o el conflicto sean síntomas de una disfunción.”(49)

#### **4.2.3 Depresión**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera la depresión como un trastorno mental frecuente, el cual afecta aproximadamente 300 millones de personas en el mundo. En Estados Unidos, genera costos alrededor de 210 billones de dólares anuales.(50)

La depresión difiere de las fluctuaciones usuales del estado de ánimo, asociadas a los retos diarios. Puede convertirse en una condición gravemente deteriorante, en la cual el individuo sufre la pérdida de independencia, habilidad para el autocuidado y sus formas de adaptación con el entorno. Se afecta la autoestima y hay un detrimento en la capacidad funcional en diversos contextos.(51)

La OMS define la depresión, por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer por cosas, situaciones o actividades, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Se considera que puede llegar a hacerse crónica o recurrente y dificultar sensiblemente el desempeño en el trabajo o la escuela y la capacidad para afrontar la vida diaria; en su forma más grave, puede conducir al suicidio. Aproximadamente 800.000 personas mueren al año debido al suicidio y es la segunda causa de muerte en el mundo, entre la población de 15 a 29 años.(52)

Según la Encuesta Nacional de Salud Mental de 2015, la prevalencia de depresión ha tenido pocos cambios y determinó que aproximadamente el 14% de la población nacional presenta esta patología. Es una enfermedad común entre la población colombiana la cual se encuentra dentro de las primeras causas de carga y disfunción económica, laboral y limitación para las metas propias del ciclo vital. La prevalencia de Depresión Mayor en adultos en toda la vida fue 3.2% en hombres y 5.4% en mujeres. Tiene un curso recurrente en el 50% de los pacientes durante los 10 primeros años y toma un curso crónico en el 30% de los casos.(53)

Es una patología multicausal, en el cual factores dinámicos medioambientales, psíquicos, cognitivos y biológicos, hacen parte fundamental de la etiología de esta enfermedad. A pesar de los esfuerzos por determinar la causalidad de esta patología, sus orígenes aún son poco claros; lo que dificulta el tratamiento, las opciones farmacológicas y psicoterapéuticas.(50)

#### **4.2.3.1 Trastorno depresivo**

El DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, (siglas en inglés) definió el Trastorno Depresivo Mayor en el espectro de los “Trastornos Depresivos” y lo separó del capítulo de “Trastorno Bipolar y otros Trastornos Relacionados”. Representa el cuadro clásico de los “Trastornos Depresivos” y se caracteriza por episodios de al menos dos semanas o más de duración, con un cambio significativo en el afecto, la cognición y las funciones neurovegetativas, con episodios inter-críticos de remisión. Existe un estado de ánimo depresivo la mayor parte del día; pérdida significativa de peso sin hacer dieta o ganancia de peso o disminución o aumento del apetito; insomnio o hipersomnia; agitación o enlentecimiento psicomotores; fatiga o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes); disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión; pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.(49)

#### **4.2.3.2 Trastorno depresivo debido a enfermedad médica**

Se caracteriza por síntomas prominentes de depresión, cuya aparición ocurre como una consecuencia secundaria a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad subyacente.(49, 54)

#### **4.2.4 Ansiedad**

La ansiedad es un estado que hace parte del funcionamiento humano, provocado por las señales que predicen la presencia de un peligro inminente. El DSM-5 incluye todos aquellos que comparten características de temor excesivo, relacionados con alteraciones del comportamiento. Define el miedo como una respuesta emocional ante la inminencia real, o percibida, de una situación de peligro; en la cual, la ansiedad, es una anticipación ante la futura amenaza. Al mismo tiempo se activa la respuesta autonómica necesaria para luchar o escapar, ante un riesgo inminente, con tensión muscular e hipervigilancia, en preparación para el peligro futuro, tomar precaución o evitar el daño. En algunas ocasiones, el nivel de temor o ansiedad, se reduce a través de comportamientos evitativos.(49)

La ansiedad afecta distintos roles en personas que padecen esta patología, en una magnitud comparable a la de la depresión. Se ha encontrado que los costos directos del tratamiento, tienen un efecto importante sobre los costos, debido al ausentismo y productividad perdida. Se ha estimado que la carga asociada a la enfermedad se debe a una disminución de la calidad de vida, la productividad y el aumento de consulta a los servicios médicos.(55)

La Encuesta Nacional de Salud de 2015 informó que los trastornos de ansiedad, son las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en la población general de Colombia. Aproximadamente un 50% de la población nacional ha presentado un síntoma ansioso, y se estima una prevalencia general del 20%, con mayor proporción en las mujeres. A nivel mundial, se estima que la prevalencia durante un año es del 18% y a lo largo de la vida del 28,8%.

#### **4.2.4.1 Trastorno de Ansiedad**

Los trastornos de ansiedad se diferencian unos de otros, en el tipo de objeto o situación que induzca miedo, ansiedad, o un comportamiento de evitación, asociado cambios cognitivos. Así, mientras los trastornos de ansiedad tienden a ser altamente comórbidos entre ellos, pueden diferenciarse a través de una valoración clínica exhaustiva de los temores y los pensamientos asociados a ellos.(49) Se diferencian del temor o ansiedad normativos, por ser excesivos o persistentes y permanecer en el tiempo. Durante la valoración clínica, debe tomarse el contexto cultural del individuo, para determinar cuán desproporcionada es su respuesta al estrés y la ansiedad. Los trastornos de ansiedad se diagnostican únicamente cuando los síntomas no pueden atribuirse a efectos fisiológicos, el efecto de sustancias o medicamentos y otra condición médica. Los trastornos de ansiedad suelen comenzar en la niñez y continuar en la edad adulta, si no se hace un adecuado tratamiento.(49)

#### **4.2.4.2 Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica**

Se caracteriza por síntomas prominentes de ansiedad que se consideran secundarios a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad subyacente. Se define cada trastorno teniendo en cuenta el DSM-5, organizados en secuencia, según correspondan a la edad más típica de aparición.(49)

#### **4.2.5 Calidad de Vida**

Pacientes expuestos a patologías que generan limitación física a largo plazo, también han presentado compromiso de la calidad de vida. En diversos estudios se ha identificado que la infección por arbovirosis como el DENV, el ZIKAV o el CHIKV, puede causar síntomas que se mantienen en el tiempo, afectando el desempeño y la funcionalidad.(41, 56) Síntomas como el reumatismo crónico en la

enfermedad por CHIKV, incluso luego de 6 años de aparición, puede afectar la calidad de vida de forma significativa.

El concepto de calidad de vida abarca cómo un individuo mide cuán “bueno” es cada aspecto de su vida. Estas valoraciones incluyen la reacción emocional ante los hechos de la vida, la disposición, el sentido de realización y satisfacción, principalmente con las relaciones interpersonales. También se ha referido a un estado de “bienestar”. Sin embargo, ha sido un reto, desarrollar un entendimiento que realmente de un significado a la calidad de vida y al mismo tiempo contenga aquello comprendido como estado de bienestar.(25)

El concepto ha evolucionado, considerando inicialmente, las condiciones de vida que pueden ser evaluadas por el individuo y por observadores externos, teniendo en cuenta las aproximaciones económicas y mediciones cuantitativas, las tasas de desempleo. Posteriormente en la implementación del concepto, se tuvo presente, las experiencias subjetivas individuales como metas y valores, asuntos típicos que influyen el deseo por el cambio y la satisfacción con lo que se ha construido, el pasado, el presente, el futuro y el logro de las aspiraciones; esto también en el contexto del trabajo, la familia, la salud que influyen el bien-estar, para complementar las variables cuantitativas previas.(57)

#### **4.3 MARCO BIOÉTICO**

El sujeto de investigación de este estudio, corresponde a las bases de datos de publicaciones científicas; por lo cual este trabajo no requiere evaluación por comité de bioética.

Para Colombia, sólo las investigaciones cuyo objeto de estudio son seres humanos, requieren aval por el comité de bioética y se estipula en la resolución 8430 de 1993, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en seres humanos.

## **5. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **5.1 MÉTODO DEL ANÁLISIS**

El presente trabajo de investigación estuvo basado en la revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, con el fin de identificar estudios que evalúen la proporción de pacientes que presentan alteraciones mentales, asociadas a la infección por CHIKV, DENV, ZIKAV. La revisión sistemática y meta-análisis, son considerados como los métodos de mayor nivel de evidencia y están definidos como el análisis estadístico a través del proceso metódico, sistemático y explícito, de una gran elección de resultados de trabajos individuales, para integrar los hallazgos obtenidos, que proporcionan un resumen de los resultados globales.(58)

La ejecución de este trabajo se desarrolló mediante la revisión sistemática de la literatura y meta-análisis en dos momentos diferentes, para analizar inicialmente el compromiso de la salud mental en la fase aguda de la enfermedad por CHIKV, medida a través del SF-36. Posteriormente, el segundo momento del análisis, consistió en la revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, para determinar la presencia de ansiedad y depresión como manifestación aguda o crónica del CHIKV, DENV y ZIKAV.

### **5.2 PRIMERA REVISIÓN**

#### **5.2.1 Revisión de la literatura**

Hasta el 1 de diciembre de 2016, se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/ Google Scholar). Para identificar artículos potencialmente relevantes, utilizando la estrategia de búsqueda “mental” o “psiquiátrico” o “QoL” “Y” seguido por “chikungunya”. La estrategia estuvo limitada a artículos en inglés y español. El investigador y el grupo de expertos revisaron inicialmente los títulos y resúmenes, para identificar los estudios susceptibles de ser incluidos. Los textos completos de los artículos elegibles fueron revisados y la información fue extraída por tres autores; cuando dos autores estuvieron en desacuerdo con la inclusión de algún estudio, un tercer experto tomó la decisión final. Se tomaron en cuenta estudios de cohorte, que valoraran Calidad de Vida, con el SF-36 en paciente con CHIKV crónico.

#### **5.2.2 Elegibilidad y selección de los estudios**

Se incluyeron estudios descriptivos o analíticos, que evaluaran la proporción de aquellos con diagnóstico serológico de fiebre por CHIKV, que persistieran con artritis o artralgia luego de un seguimiento mínimo de dos meses y en quienes se evaluara Calidad de Vida con un instrumento validado SF-36, durante la fase

crónica de la enfermedad. Estudios que no incluyeran reporte de la proporción de pacientes con síntomas de reciente aparición fueron excluidos, así como también los duplicados de artículos ya incluidos en búsqueda bibliográfica en base de datos. También se excluyeron si no se presentaban datos suficientes para analizar el periodo total de seguimiento para enfermedad crónica. Se excluyeron, además, reportes de caso, protocolos, artículos de revisión o de opinión y aquellos en otros idiomas diferentes al inglés y español.

### 5.2.3 Definición de Chikungunya y Calidad de vida

**Chikungunya:** historia de artralgia febril aguda (ataque agudo) con una duración de al menos dos meses, con prueba serológica (Inmunoglobulina M específica para Chikungunya) positiva; o detección serológica del ARN viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); o prueba serológica positiva para Inmunoglobulina G específica, detectada mediante ELISA (siglas en inglés enzyme-linked immunosorbent assay).

**Calidad de Vida:** valorada mediante SF-36. Distintos instrumentos se han diseñado para permitir medir aspectos de la calidad de vida y estudiar las implicaciones que puedan afectarla. De forma específica, dentro del ámbito de la salud, como factor que influye el desarrollo del bienestar; incluso, durante el desarrollo de estos instrumentos, se ha considerado que existe poca diferencia entre la salud en general y la calidad de vida y que ambas pueden medirse de formas similares.(57) Posteriormente esta concepción sufrió importantes modificaciones entre medidas objetivas y observables del estado de salud, como los perfiles de salud, y la percepción individual sobre la calidad de sus propias vidas.(57)

Un rango de definiciones sobre la calidad de vida relacionada con la salud, se ha establecido para el desarrollo de instrumentos que puedan medirla, por ejemplo, la definición de la satisfacción general con la vida, o un sentido personal de bienestar psicológico, físico y social, para ser autónomo, independiente y satisfecho con el control que se da en un proceso de salud y enfermedad. El más importante y más frecuentemente usado es el SF-36 (Short Form Health Survey).(59) Es uno de los instrumentos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) más evaluado. Fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para el Estudio de los Resultados Médicos (MOS, siglas en inglés).(57)

Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable a los pacientes y a la población general. Ha permitido comparar la carga

de diversas enfermedades, detectar el beneficio y valorar el estado de salud de los pacientes, de forma individual. Está basado en 36 preguntas que valoran los estados positivos y negativos de la salud. Utiliza el mínimo número de conceptos necesarios para mantener la validez y las características, que proveen luego una escala de 8 perfiles de salud funcional y puntajes de bienestar; incluyen: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental. Incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior.(57, 59) Ha sido utilizado en miles de estudios en poblaciones, permitiendo la comparación de la carga relativa de enfermedad, para establecer la diferencia entre los beneficios o daños, que diversos tratamientos, tienen para la salud. El auto reporte sobre la carga que evalúa este cuestionario no es muy grande, pero incluso una versión acortada y validada, SF-12, también está disponible. Ha sido validada aproximadamente en 50 idiomas.(59)

#### **5.2.4 Recolección de datos y evaluación de la calidad**

Todos los artículos identificados, que fueron elegibles, se analizaron en EndNote X7 ® y se evaluó el título y resumen. Dos miembros del equipo de investigación revisaron los resúmenes, de manera independiente. Posteriormente se revisaron los textos completos, de aquellos artículos elegidos para incluirse, por algún miembro del equipo; se completó la abstracción de datos y un tercer miembro verificó los datos extraídos. Los datos extraídos fueron: Título; Tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo); Tipo de Arbovirus; Tiempo de seguimiento para el estudio; Número total de pacientes con Arbovirosis; Total de pacientes que desarrollaron los síntomas o manifestaciones mentales; Total de pacientes que presentaron disminución de la calidad de vida; Método diagnóstico; Instrumento de medición para Calidad de Vida; Número de Pacientes con Alteración de la Calidad de Vida (componente salud mental); Institución, Ciudad; País.

Para aquellos estudios que evaluaron a la población en momentos diferentes, durante el seguimiento, se consideró la (n) que correspondía a la reportada cuando el estudio finalizó. Todos los datos se verificaron en una tercera ronda de evaluación. La revisión se llevó a cabo, de acuerdo con las recomendaciones del grupo MOOSE, Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology. Posteriormente se hizo el análisis de subgrupos por tipos de estudios, países, estudios con  $\geq 200$  pacientes, estudios evaluando depresión y ansiedad. El sesgo de publicación se evaluó usando un funnel-plot.

#### **5.2.5 Aproximación estadística**

La unidad de discordancia para las variables fue resuelta a través de la conversión de todas las unidades, a medidas estandarizadas. Se calcularon los porcentajes y medias estandarizadas para describir la distribución de las variables continuas y



categorías, respectivamente. Debido a que los datos individuales no estaban disponibles para cada paciente, en este estudio se reportaron las medias estandarizadas y desviaciones estándar.

Se realizó un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios para calcular la prevalencia combinada y su IC95%. Se estimaron las medidas de heterogeneidad, incluyendo el estadístico Q de Cochrane, el índice I<sup>2</sup> y la prueba de Tau cuadrado. No se fijó un límite retrospectivo para el año de publicación de los artículos. Se utilizó el programa Comprehensive Meta-Analysis 3.3.070® con licencia (UTP) y la hoja de cálculo de Microsoft Excel ® desarrollada por Neyeloff et al, para los gráficos de árbol (forest plots).

### **5.3 SEGUNDA REVISIÓN**

#### **5.3.1 Revisión de la literatura**

Hasta el 1 de noviembre de 2017, se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/Google Scholar), para identificar artículos potencialmente relevantes, usando las estrategias de búsqueda (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Depression”) (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Anxiety”) (“Chikungunya” “Dengue” “Zika” AND “Mental” “Psychiatric”) La estrategia estuvo limitada a artículos en inglés y español. El investigador y el grupo de expertos revisaron inicialmente los títulos y resúmenes, para identificar los estudios susceptibles de ser incluidos. Los textos completos de los artículos elegibles fueron revisados y la información extraída por tres autores; cuando dos autores estuvieron en desacuerdo con la inclusión de algún estudio, un tercer experto tomó la decisión final. Se tomaron en cuenta estudios de cohorte, que valoraran alteraciones mentales en pacientes con alguna de las Arbovirosis mencionadas.

#### **5.3.2 Elegibilidad y selección de los estudios**

Se incluyeron estudios descriptivos o analíticos, que evaluaran la proporción de aquellos con diagnóstico serológico de fiebre por CHIKV, DENV o ZIKAV, que persistieran con síntomas agudos o crónicos, luego de un seguimiento mínimo de dos meses y en quienes se evaluara trastornos mentales, durante la fase aguda o crónica de la enfermedad. Estudios que no incluyeran reporte de la proporción de pacientes con síntomas de reciente aparición fueron excluidos, así como también los duplicados de artículos ya incluidos en búsqueda bibliográfica en base de datos. También se excluyeron si no se presentaban datos suficientes para analizar el periodo total de seguimiento para enfermedad crónica. Se excluyeron, además, reportes de caso, protocolos, artículos de revisión o de opinión y aquellos en otros idiomas diferentes al inglés y español.

### 5.3.3 Definición de Chikungunya, Dengue, Zika, Depresión y Ansiedad

**Chikungunya:** ya definida previamente.

**Dengue:** historia aguda de mialgia, artralgia, dolor retrocular, con episodio febril (ataque agudo) con una duración de al menos dos semanas, con prueba serológica (Inmunoglobulina M específica para Dengue) positiva; o detección serológica del ARN viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); o prueba serológica positiva para Inmunoglobulina G específica, detectada mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay por sus siglas en inglés).

**Zika:** historia aguda de episodio febril leve, mialgia, artralgia, dolor retrocular, conjuntivitis no purulenta, con una duración de al menos una semana, con prueba de neutralización de reducción de placa (PRNT, por sus siglas en inglés); detección serológica del ARN viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); o prueba serológica positiva para Inmunoglobulina M específica, detectada mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay por sus siglas en inglés).

**Depresión y Ansiedad:** de acuerdo a lo reportado en cada estudio.

### 5.3.4 Recolección de datos y evaluación de la calidad

Todos los artículos identificados, que fueron elegibles, se analizaron en EndNote X7 ® y se evaluó el título y resumen. Dos miembros del equipo de investigación revisaron los resúmenes, de manera independiente. Posteriormente se revisaron los textos completos, de aquellos artículos elegidos para incluirse, por algún miembro del equipo; se completó la abstracción de datos y un tercer miembro verificó los datos extraídos. Los datos extraídos fueron: Título; Tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo); Tipo de Arbovirus; Tiempo de seguimiento para el estudio; Número total de pacientes con Arbovirosis; Total de pacientes que desarrollaron los síntomas o manifestaciones mentales; Total de pacientes que presentaron depresión y/o ansiedad; Método diagnóstico; Institución, Ciudad; País.

Para aquellos estudios que evaluaron a la población en momentos diferentes, durante el seguimiento, se consideró la (n) que correspondía a la reportada cuando el estudio finalizó. Todos los datos se verificaron en una tercera ronda de evaluación. La revisión se llevó a cabo, de acuerdo con las recomendaciones del grupo MOOSE, Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology. El sesgo de publicación se evaluó usando funnel-plot.

### **5.3.5 Aproximación estadística**

La unidad de discordancia para las variables fue resuelta a través de la conversión de todas las unidades, a medidas estandarizadas. Se calcularon los porcentajes y medias estandarizadas para describir la distribución de las variables continuas y categóricas, respectivamente. Debido a que los datos individuales no estaban disponibles para cada paciente, en este estudio se reportaron las medias estandarizadas y desviaciones estándar.

Se realizó un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios para calcular la prevalencia combinada y su IC95%. Se estimaron las medidas de heterogeneidad, incluyendo el estadístico Q de Cochrane, el índice I<sup>2</sup> y la prueba de Tau cuadrado. No se fijó un límite retrospectivo para el año de publicación de los artículos. Se utilizó el programa Comprehensive Meta-Analysis 3.3.070® con licencia (UTP) y la hoja de cálculo de Microsoft Excel ® desarrollada por Neyeloff et al, para los gráficos de árbol (forest plots).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 PRIMERA REVISIÓN

#### 6.1.1 Análisis estadístico global de los estudios

La primera revisión halló 118 citaciones. Cuatro estudios fueron incluidos, los cuales agrupaban 1736 pacientes. En todos ellos, se observó una reducción de la calidad de vida en los pacientes con Chikungunya crónico, comparado con aquellos que estaban en remisión total de la enfermedad (<12 semanas post-infección) (hasta en un 50%). Los resultados de este meta-análisis indican una reducción significativa del componente *salud mental*, del instrumento de evaluación para calidad de vida; con una mediana estandarizada =-1.467 (Puntos); un Intervalo de Confianza (IC) 95% (-1.598, -1.335), Z=-21,843, P<0.001; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 99.5%; Q=635.080 (Tabla 1 y 2).

**Tabla 1. Resultados estadísticos globales**

Study name	Statistics for each study						
	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Marimoutou,	-1,094	0,129	0,017	-1,347	-0,840	-8,463	0,000
Couturier,	-2,108	0,127	0,016	-2,356	-1,860	-16,655	0,000
Marimoutou,	-0,614	0,104	0,011	-0,818	-0,410	-5,906	0,000
Ramachand	-10,200	0,378	0,143	-10,941	-9,459	-26,987	0,000
	-1,467	0,067	0,005	-1,598	-1,335	-21,843	0,000

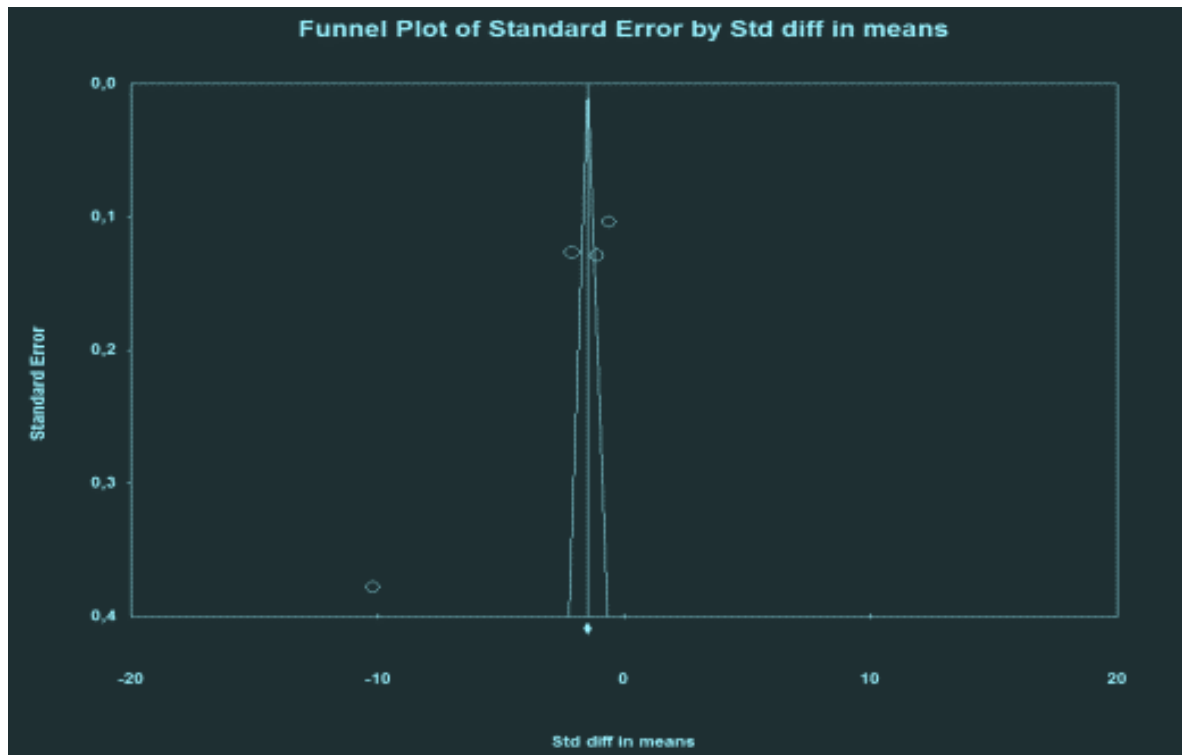
**Tabla 2. Límites de confianza**

Study name	Std diff in means and 95% CI				
	-5,25	0,00	5,25	10,50	
Marimoutou,		+			
Couturier,		+			
Marimoutou,		+			
Ramachand		+			
		+			

El funnel plot del error estándar, utilizado para determinar si existe sesgo de publicación. Con una distribución equitativa de los estudios en el área de la gráfica

y cuyo resultado evidencia una medición estándar por SMD que no sugiere sesgo de publicación. El valor t para la regresión Egger, fue 5.5 ( $p=0.03$ ) (Figura 1).

**Figura 1. Funnel plot del error estándar para evaluar sesgo de publicación**



## 6.2 SEGUNDA REVISIÓN

Dentro de la metodología del trabajo, se había considerado analizar la frecuencia relativa de otros trastornos como la ansiedad, sin embargo no se encontraron suficientes estudios, que cumplieran con los criterios para incluirla y reportarla.

### 6.2.1 Análisis estadístico global de los estudios

Nuestra búsqueda en la literatura, halló 241 citaciones. La prevalencia general de depresión, asociada a CHIKV/DENV en 8 estudios seleccionados, entre 1,649 pacientes, fue 39.3%. El intervalo de confianza (IC) de 36.6-42.1 (95%); Tau cuadrado ( $\tau^2$ ) = 1.471; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 97.8;  $p<0.001$  (Tabla 3 y 4).

**Tabla 3. Resultados estadísticos globales y límites de confianza (Barras)**

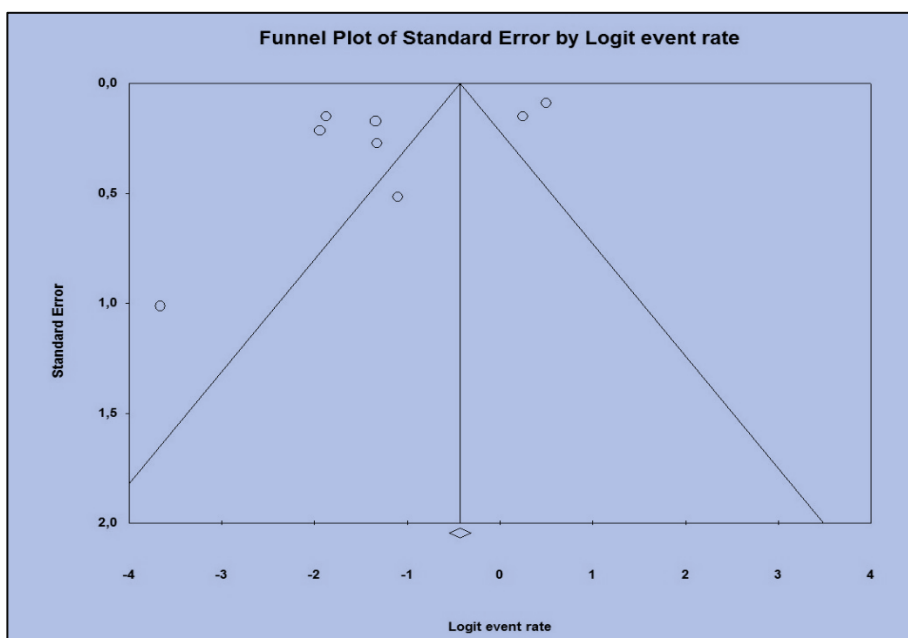
Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	(3)Couturier,	0,133	0,103	0,170	-12,588	0,000			+		
	(4)Soumah	0,126	0,086	0,179	-9,071	0,000			+		
	Clementine	0,561	0,488	0,632	1,636	0,102				+	
	(6)Marimout	0,210	0,135	0,312	-4,859	0,000			+		
	Said Mas	0,025	0,004	0,157	-3,617	0,000			+		
	Bhatia, M.	0,250	0,108	0,478	-2,127	0,033			+		
	Hashmi, A.	0,621	0,579	0,662	5,541	0,000				+	
	Lucy C. S.	0,208	0,158	0,268	-7,813	0,000			+		
Fixed		0,393	0,366	0,421	-7,373	0,000			+		

**Tabla 4. Resultados estadísticos globales de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación.**

Number Studies	Effect size and 95% interval			Test of null (2-tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau squared	Standar Error	Variance	Tau
8	0,393	0,366	0,421	-7,373	0,000	322,029	7	0,000	97,829	1,471	1,071	1,146	1,213
8	0,234	0,113	0,424	-2,641	0,008								

El funnel plot del error estándar, utilizado para determinar si existe sesgo de publicación. Con una distribución de los estudios, cargada hacia la izquierda del área de la gráfica, cuyo resultado evidencia una medición estándar por SMD que sugiere sesgo de publicación (Figura 2). El valor t para la regresión Egger, fue de (-7.46; p=0.06) (Tabla 5) analizado nuevamente con el método de evaluación del sesgo, *Duval and Tweedie's trim and fill*, el cual confirma el sesgo de publicación, al comprobar que en el valor Q, ambos parámetros son iguales (arriba y abajo) lo cual significa que en efecto, existe sesgo de publicación (Tabla 6).

**Figura 2. Funnel plot del error estándar para la evaluación global del sesgo de publicación CHIV y DENV**



**Tabla 5. Prueba de Egger para la evaluación global del sesgo de publicación**

Egger's regression intercept	
Intercept	-7,46337
Standard error	4,21324
95% lower limit (2-tailed)	-17,77281
95% upper limit (2-tailed)	2,84606
t-value	1,77141
df	6,00000
P-value (1-tailed)	0,06344
P-value (2-tailed)	0,12688

**Tabla 6. Prueba de Duval y Tweedie para la evaluación global del sesgo de publicación.**

Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,39313	0,36597	0,42098	0,23408	0,11252	0,42419	322,02898
Adjusted values	0	0,39313	0,36597	0,42098	0,23408	0,11252	0,42419	322,02898

### 6.2.2 Análisis estadístico para los estudios que evaluaron CHIK

Al considerar únicamente aquellos estudios que evaluaban CHIK (n=6 estudios); se encontró una suma total de 911 pacientes. En la evaluación global de estos estudios, se pudo determinar que el porcentaje estimado de depresión en estos pacientes fue 25.1%. El intervalo de confianza (IC) 22.0-28.5 (95%); Tau cuadrado ( $\tau^2$ ) = 1.338; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 96.2;  $p < 0.001$ ) (Tabla 7 y 8).

**Tabla 7. Resultados estadísticos de estudios sobre CHIK y límites de confianza (Barras).**

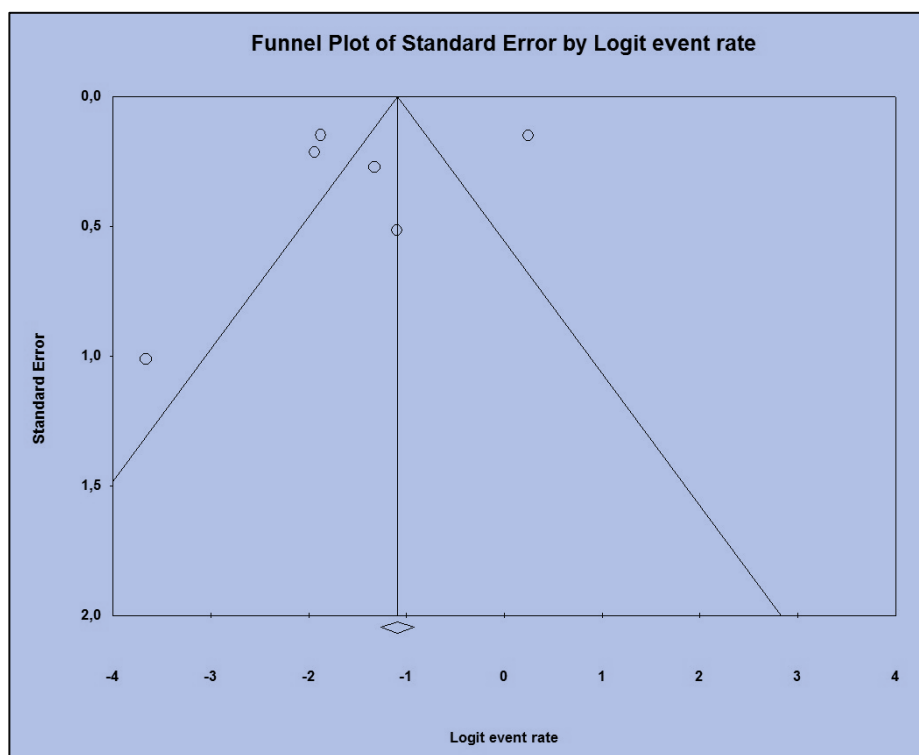
Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	(3) Couturier,	0,133	0,103	0,170	-12,588	0,000			+		
	(4) Soumah	0,126	0,086	0,179	-9,071	0,000			+		
	Clementine	0,561	0,488	0,632	1,636	0,102				+	
	(6) Marimout	0,210	0,135	0,312	-4,859	0,000				+	
	Said Mas	0,025	0,004	0,157	-3,617	0,000				+	
	Bhatia, M.	0,250	0,108	0,478	-2,127	0,033				+	
Fixed		0,251	0,220	0,285	-12,441	0,000				+	

**Tabla 8. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios sobre CHIK.**

Number Studies	Effect size and 95% interval			Test of null (2-tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau squared	Standar Error	Variance	Tau
6	0,251	0,220	0,285	-12,441	0,000	129,849	5	0,000	96,149	1,338	1,138	1,295	1,157
6	0,188	0,080	0,383	-2,906	0,004								

**Figura 3. Funnel plot del error estándar para la evaluación del sesgo de publicación de estudios sobre CHIK.**





**Tabla 9. Prueba de Egger para la evaluación del sesgo de publicación de estudios sobre CHIK.**

Egger's regression intercept	
Intercept	-2,81178
Standard error	4,77451
95% lower limit (2-tailed)	-16,06796
95% upper limit (2-tailed)	10,44439
t-value	0,58891
df	4,00000
P-value (1-tailed)	0,29378
P-value (2-tailed)	0,58757

### 6.2.3 Análisis estadístico para los estudios que evaluaron DEN

Al considerar únicamente aquellos estudios que evaluaban DENV (n=2 estudios); se encontró una suma total de 738 pacientes. En la evaluación global de estos estudios, se pudo determinar que el porcentaje estimado de depresión en estos pacientes fue 52.6%. El intervalo de confianza (IC) 48.7-56.4 (95%); Tau cuadrado ( $\tau^2$ ) = 1.664; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 98.9;  $p < 0.001$ ) (Tabla 10 y 11).

**Tabla 10. Resultados estadísticos de estudios sobre DENV y límites de confianza (Barras)**

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Hashmi, A.	0,621	0,579	0,662	5,541	0,000				+	
	Lucy C. S.	0,208	0,158	0,268	-7,813	0,000				+	
Fixed		0,526	0,487	0,564	1,295	0,195				+	

**Tabla 11. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios sobre DENV.**

Number Studies	Effect size and 95% interval			Test of null (2-tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau squared	Standar Error	Variance	Tau
2	0,526	0,487	0,564	1,295	0,195	90,078	1	0,000	98,890	1,664	2,380	5,662	1,290
2	0,398	0,799	0,799	-0,453	0,650								

#### 6.2.4 Análisis estadístico para los estudios que evaluaron la fase aguda de DEN y CHIK

Al considerar únicamente aquellos estudios que evaluaron la fase aguda (n=4 [2 sobre DENV, 2 sobre CHIKV]), se encontró una suma total de 798 pacientes. En la evaluación global de estos estudios, se pudo determinar que el porcentaje estimado de depresión en estos pacientes, fue 51.3%. El intervalo de confianza (IC) 47.5-55.1 (95%); Tau cuadrado ( $\tau^2$ ) = 1.730; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 97.2;  $p < 0.001$ ) (Tablas 12 y 13).

**Tabla 12. Resultados estadísticos de estudios que evaluaron la fase aguda de DENV y CHIKV y límites de confianza (Barras).**

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Said Mas	0,025	0,004	0,157	-3,617	0,000				+	
	Bhatia, M.	0,250	0,108	0,478	-2,127	0,033				+	
	Hashmi, A.	0,621	0,579	0,662	5,541	0,000				+	
	Lucy C. S.	0,208	0,158	0,268	-7,813	0,000				+	
Fixed		0,513	0,475	0,551	0,675	0,500				+	

**Tabla 13. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios que evaluaron la fase aguda de DENV y CHIKV.**

Number Studies	Effect size and 95% interval			Test of null (2-tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau squared	Standar Error	Variance	Tau
4	0,513	0,475	0,561	0,675	0,500	108,912	3	0,000	97,245	1,730	2,211	4,891	1,315
4	0,236	0,072	0,562	-1,662	0,096								

### 6.2.5 Análisis estadístico para los estudios que evaluaron la fase crónica de DEN y CHIK

Al considerar únicamente aquellos estudios que evaluaron la fase crónica (n=4 [2 sobre DENV, 2 sobre CHIKV]), se encontró una suma total de 851 pacientes. En la evaluación global de estos estudios, se pudo determinar que el porcentaje estimado de depresión en estos pacientes fue 25.5%. El intervalo de confianza (IC) 22.3-28.9 (95%); Tau cuadrado ( $\tau^2$ ) = 1.378; Índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) = 97.6;  $p < 0.001$ ) (Tablas 14 y 15).

**Tabla 14. Resultados estadísticos de estudios que evaluaron la fase crónica de DENV y CHIKV y límites de confianza (Barras).**

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	(3)Couturier,	0,133	0,103	0,170	-12,588	0,000			+		
	(4)Soumah	0,126	0,086	0,179	-9,071	0,000			+		
	Clementine	0,561	0,488	0,632	1,636	0,102				+	
	(6)Marimout	0,210	0,135	0,312	-4,859	0,000			+		
Fixed		0,255	0,223	0,289	-11,986	0,000			+		

**Tabla 15. Resultados estadísticos de las medidas de heterogeneidad y sesgo de publicación de estudios que evaluaron la fase crónica de DENV y CHIKV.**

Number Studies	Effect size and 95% interval			Test of null (2-tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau squared	Standar Error	Variance	Tau
4	0,255	0,223	0,289	-11,986	0,000	123,358	3	0,000	97,568	1,378	1,243	1,544	1,174
4	0,228	0,084	0,487	-2,049	0,041								

## 7. DISCUSIÓN

Las arbovirosis objeto de este estudio, se han convertido en un problema de salud pública global, emergente en la Región de las Américas, las cuales han generado consecuencias graves, con secuelas agudas y crónicas.

Se considera que aproximadamente el 50% de la población afectada por CHIKV desarrollará, entre otras manifestaciones, reumatismo crónico incapacitante de diversas formas.(38) De acuerdo con el informe final anual de vigilancia epidemiológica de la OMS/OPS, para finales de 2017, hubo en América 123.000 casos autóctonos confirmados, una incidencia de 101 muertes, dos de ellas en Colombia 2 muertes y un valor aproximado de 1.100 casos sospechosos. Sin embargo cabe anotar que durante la epidemia de 2014 a 2015, se presentaron más de 3 millones de casos, únicamente en Colombia, los cuales potencialmente representan, el remanente de sujetos con consecuencias crónicas, que podría estar alrededor del millón y medio de personas.(60)

Por su parte, el dengue es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante. Se considera que alrededor de 3.000 millones de personas viven en zonas de riesgo para contraer dengue; se presentan cerca de 390 millones de infecciones (96 millones de ellas sintomáticas) y 20,000 muertes por dengue al año.(61)

Desde 2015 y hasta el 17 de noviembre de 2016, la OMS/OPS reportó que 48 países/territorios de las Américas, habían confirmado casos autóctonos por transmisión vectorial de ZIKAV y cinco países notificaron casos de ZIKAV transmitido sexualmente. Además, 20 países han confirmado casos de síndrome congénito asociado a ZIKAV.

Únicamente estas tres arbovirosis, han reportado 15 millones de casos en Colombia durante los últimos 5 años; son enfermedades que pueden re-emergir en Las Américas, especialmente en nuestro país, pueden coexistir y generar una morbilidad importante, con consecuencias graves para nuestra población (62)

A pesar de que Colombia actualmente no se encuentra en estado de epidemia para estas patologías, la transmisión aún se presenta y la aparición emergente de nuevas arbovirosis como el virus Mayaro (MAYV) y el virus Oropuche (OROV), entre otros, podría complicar el desenlace.(63)

Se considera que OROV es una causa importante de enfermedad por arbovirosis en América Latina; específicamente en la Amazonía brasilera, en Venezuela, Perú y Panamá. Desde su aislamiento en 1955, ha afectado a más de medio millón de personas. Sin embargo; el número exacto de casos ha sido difícil de determinar, debido a la similitud de síntomas con otras arbovirosis que cursan con un síndrome febril, como CHIKV, ZIKAV, DENV o MAYV.(64) Las infecciones por arbovirus hemorrágicos son clínicamente indistinguibles de la del OROV. Estudios realizados en Ecuador, Perú y Bolivia demostraron que entre el 2-6% de pacientes con fiebres indiferenciadas tenían infección por OROV.(65)

Por otro lado el MAYV produce síntomas inespecíficos y graves, frecuentemente confundido con dengue, con artralgias que pueden generar incapacidad similar a la del CHIKV. Los brotes han sido esporádicos y localizados, luego de su primer aislamiento en Trinidad y Tobago durante 1954. Se han documentado casos en la región selvática de la Amazonía; algunas otras regiones de Centro y Suramérica con selvas tropicales como Guyana Francesa, Bolivia, Perú, Surinam, Guatemala, Venezuela, México, Ecuador, Brasil y Panamá. La información en la literatura científica es escasa y poco concluyente.(63) Brasil documentó otro brote de la enfermedad; alrededor de 183 casos notificados y un total de 343 casos sospechosos descritos desde 2014 hasta enero de 2016. Un número de casos fueron reportados inicialmente como CHIKV debido a su cercana relación clínica y la reacción cruzada de anticuerpos, en los métodos diagnósticos serológicos disponibles que causa muestras positivas para ambas pruebas.(66)

Estudios observacionales han descrito cómo las consecuencias agudas y crónicas de estas enfermedades pueden cursar con patología reumática y deterioro de la funcionalidad global. Un estudio en Colombia (Tolima, región andina central del país), en una población de 131, encontró que 44,3 % (IC95 % 35,39-53,16) de los pacientes presentó poliartralgia crónica post chikungunya, luego de una mediana de seguimiento de 24 semanas (6 meses) (IC95 % 23,9-24,9).(67) En Risaralda, Colombia, el estudio con mayor cantidad de pacientes, publicado de América Latina a la fecha, con 283 pacientes, encontró que 53,7% presentan poliartralgia crónica.(38) Si se consideran las tres cohortes colombianas se podría arrojar una prevalencia combinada de 56,6 % (IC95 % 40,5-72,6; n = 453; I2 = 75,3; Q = 8,1).(68) Los estudios de seguimiento a más de un año, entre las cohortes de Risaralda y Tolima, demuestran la persistencia del compromiso reumatológico global en los pacientes afectados por CHIKV, incluyendo la calidad de vida. (68-70)

Además de la reacción serológica cruzada y la clínica similar en las arbovirosis (2), hay una relación con la activación y disregulación de procesos inflamatorios y autoinmunes, que han relacionado el CHIKV y el DENV con manifestaciones

agudas y crónicas, dentro de las cuales, se han descrito síntomas psiquiátricos, alteraciones mentales y compromiso de la calidad de vida.(40, 42) A su vez, en la fisiopatología de las arbovirosis se han visto involucrados múltiples citoquinas comunes, como la Interleuquina-6 (IL-6); entre otras, implicada en la depresión y la ansiedad, dentro de la cascada proinflamatoria.(2, 26) Durante la depresión, múltiples factores fisiológicos se involucran en la activación de estas respuestas; factores normales en la reacción al estrés, bajo estímulos nocivos crónicos, pueden estar alterados y precipitar cuadros depresivos. (28, 29).

La realización de este estudio parte del interés por ir más allá de los hallazgos neurobiológicos asociados a la infección por arbovirosis, para permitir dilucidar apenas, la magnitud del compromiso en la salud mental, la afectación de los componentes emocionales y la calidad de vida de los pacientes que padecen estas patologías.(43) Los hallazgos en la literatura, muestran un detrimento estadísticamente significativo en la calidad de vida y una prevalencia, también significativa de síntomas psiquiátricos, específicamente del espectro afectivo.(10, 71, 72) A pesar del impacto que generan, pocos estudios se ha reportado en la literatura al respecto. A través de esta investigación, se abren posibilidades para determinar cómo se halla descrito este fenómeno y establecer políticas de salud pública en la población afectada.

Se ha demostrado que las consecuencias agudas y crónicas del CHIKV pueden comprometer un porcentaje importante de la población infectada y afectar la salud mental (72) lo cual se evidenció también en este estudio. Inicialmente, se tuvieron en cuenta cuatro reportes que incluyeron 1736 pacientes, en los cuales, la calidad de vida se redujo significativamente en aquellos con síntomas crónicos (mayor a 12 semanas) por CHIKV, con respecto a quienes estaban asintomáticos. Hubo una reducción estadísticamente significativa, del componente *Salud Mental* (reducción global >20%), a través de la aplicación del SF-36 (-1.467 Puntos; un Intervalo de Confianza (IC) 95% (-1.598, -1.335). Se observó un impacto negativo sobre los aspectos sociales y físicos de la enfermedad; así como el reporte de fatiga y estado de ánimo depresivo. No solo se evidenció una reducción importante mediante el uso del SF-36, sino también a través de otros instrumentos para la evaluación de la Calidad de Vida.

Alrededor de una quinta parte de los pacientes con arbovirosis puede desarrollar compromiso significativo de la calidad de vida. Si entre 2014 y 2016, al menos 3 millones de personas estuvieron afectadas por esta arbovirosis; podría esperarse que por lo menos medio millón de personas presenten un detrimento importante del funcionamiento global, por consecuencia de agregar carga negativa a la calidad de vida. Esto es consecuente con otros estudios poblacionales, que reportan resultados similares, incluido dos estudios que muestran cómo la calidad

de vida, en la fase crónica y a un año de seguimiento, en pacientes de La Virginia, infectados con CHIKV, presentaron una disminución estadísticamente significativa de la calidad de vida, en comparación con los pacientes que presentaron una remisión clínica completa de su enfermedad. (68, 73)

Entre 2013 y 2014, La Universidad Industrial de Santander, realizó un estudio observacional en 32 pacientes, con historia de hospitalización por DENV diagnosticado por serología. Después del alta se les visitó para evaluar la persistencia de la sintomatología clínica, la fatiga (evaluada mediante el Fatigue Questionnaire de Chalder) y la calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario EuroQoL-5D). Se comenzó su seguimiento mediante llamadas telefónicas o visitas domiciliarias cada 15 días, hasta la desaparición de los síntomas o hasta completar tres meses de su egreso hospitalario. La prevalencia de fatiga fue de 34,4% (IC95% 17,0-51,8), asociado a una mayor frecuencia de cansancio físico y mental. Aunque los pacientes con fatiga reportaron una peor calidad de vida, esta no fue estadísticamente diferente a la del grupo sin fatiga.(56) En caso del DENV existen escasos estudios, que hayan evaluado la importancia de las alteraciones mentales, así como la calidad de vida; asunto que debe llamar la atención, dada la importancia epidemiológica que tiene esta enfermedad.

En el segundo momento de este meta-análisis, la búsqueda en la literatura halló 241 citaciones. Se hace alarmante y relevante, la prevalencia general de depresión asociada a CHIKV y DENV. En 8 estudios seleccionados, con una suma total de 1,649 pacientes, la depresión hallada en la población fue del 39.3%. Con lo anterior podríamos suponer, que un poco más del tercio de la población infectada, podría cursar con síntomas depresivos, clínicamente significativos. Se observó, además, que la población en estados agudos de las arbovirosis, presentan un porcentaje más alto de síntomas depresivos con respecto a las fases crónicas de las patologías; podría considerarse, evaluar durante la fase aguda, trastornos adaptativos o síntomas relacionados con factores de estrés. Aproximadamente la mitad de la población presentó síntomas depresivos en la primera fase de la infección, mientras una cuarta parte lo presentó en la fase crónica de las enfermedades. En el subanálisis, se pudo determinar, que los pacientes con DENV también presentaron un porcentaje mayor de síntomas depresivos con respecto a los infectados por CHIKV, independiente de la fase de la enfermedad, fenómeno esperable al considerar que la enfermedad por DENV es mucho más severa que la infección por CHIKV. Este estudio evidenció que aproximadamente la mitad de la población afectada por DENV, podría cursar con síntomas depresivos, mientras que un cuarto de la población con CHIKV, podría presentarlos.

Este segundo trabajo se realizó, mediante el análisis de estudios que evaluaron síntomas depresivos en población con infección por CHIKV o DENV, teniendo en cuenta que se encontraron pocos trabajos en la literatura, que investigaran patologías mentales asociadas a estas arbovirosis. Luego del análisis global, el funnel plot del error estándar, con una distribución de los estudios, cargada hacia la izquierda del área de la gráfica, evidenció una medición estándar que sugiere sesgo de publicación. El valor t para la regresión Egger, fue de -7.46 con un valor de  $p=0.06$  y finalmente se confirmó, mediante el método de evaluación del sesgo, *Duval and Tweedie's trim and fill*, el cual confirmó que en efecto, existe sesgo de publicación. Con lo anterior, es importante anotar, que existe un sesgo de publicación también para cada subanálisis. Más allá de esto, se evidencia la clara necesidad de ampliar estudios al respecto.

Con respecto a la evaluación de otros trastornos mentales o manifestaciones psiquiátricas relacionadas con arbovirosis, la búsqueda se enfocó a detectarlas; sin embargo no se encontró en las bases de datos, algún estudio sobre ZIKAV y trastornos mentales. Por otro lado, se hallaron pocos estudios poblacionales, con un peso estadísticamente significativo que indagaran sobre la relación entre alteraciones mentales específicas y la infección por CHIKV o DENV. Sin embargo, estudios con muestras pequeñas y reportes de caso, han documentado que los pacientes pueden cursar con Trastorno de Ansiedad Generalizada en un 15%; Trastorno de pánico en un 10%, Claustrofobia en un 5%, Trastornos somatomorfos en un 15% y Fatiga crónica en un 15%.(42) Existen además, reportes de caso en los que se ha documentado, un episodio psicótico en un paciente joven de 17 años, con historia de infección por ZIKAV, sin otras comorbilidades y pruebas toxicológicas negativas.(48) Una mortalidad importante de 9 pacientes con DENV, de los cuales 8 presentaron estado mental alterado y delirium y el diagnóstico fue detectado post mortem. (32)

Se han reportado, además, estudios en la población colombiana; uno de ellos realizado durante 2017, en una población de Risaralda, es un estudio de cohorte ambispectiva, en el cual se evaluó la percepción en la calidad de vida y la diferencia en frecuencia e intensidad, de síntomas depresivos y ansiosos, en 63 pacientes con reumatismo crónico, dos años después de la infección por CHIKV. Se utilizaron las escalas de Zung para depresión y ansiedad, así como el cuestionario de calidad de vida en salud SF-36, validados en Colombia. En la cohorte, los síntomas de depresión (48.8%,  $p=0.040$ ) y de ansiedad (97.7%,  $p=0.047$ ), así como la intensidad moderada/severa de ambas (27.9%,  $p=0.039$ ), fueron más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes con reumatismo crónico. Todas las dimensiones del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36, persistieron afectadas tras dos años de seguimiento en estos pacientes.(73)



Durante 2015, otro estudio realizado en una población de Sucre, Colombia, por la Universidad Metropolitana de Barranquilla, evaluó el estado emocional de 63 individuos entre los 19 y los 63 años, con antecedente de infección por CHIKV, comprobado por pruebas de laboratorio. La medición fue realizada a través del Cuestionario general de salud mental de Goldberg (Villa, Zuluaga & Restrepo, 2013) y encontró que el 50 % de la muestra manifestó que el CHIKV alteró su estado emocional y el 62% presentó algún síntoma psicológico. El 34% presentó insomnio; el 17% presentó agresividad e irritabilidad y casi un 30% de los pacientes presentó síntomas depresivos. Es importante anotar, que este último, no precisó los métodos serológicos diagnósticos, no es claro en qué etapa de la enfermedad fueron evaluados, ni hubo una correlación temporal del transcurso de la enfermedad y la aparición de los síntomas mentales.(40)

Los resultados del presente estudio, son consistentes con los hallazgos encontrados en otros estudios realizados en la población nacional e internacional; a pesar de las limitaciones, este análisis permite establecer una medida de resumen de la frecuencia relativa de un evento (depresión), de forma descriptiva; hace evidente que es más frecuente en pacientes con arbovirosis; mucho más, a nivel agudo que crónico e involucra aspectos inflamatorios y autoinmunes, que pueden tener vías comunes, durante el proceso fisiopatológico. Finalmente es también la base para la formulación de nuevos proyectos, donde se haga profundidad en trastornos mentales, especialmente depresión y ansiedad: en relación con otras arbovirosis emergentes, en las que existen características biológicas que se comparten. Lo anterior teniendo en cuenta que hasta la fecha, no existe ningún estudio, evaluando las alteraciones mentales, principalmente en aquellos países con arbovirosis emergentes durante 2018.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Existen pocos estudios publicados, que determinen si hay aparición de trastornos mentales asociados a arbovirosis, evidenciado en el sesgo de publicación, que muestra estudios a favor del desenlace. Por lo anterior no fue posible evidenciar, a través de este meta-análisis, cómo se comportan otras patologías mentales como los trastornos de ansiedad, teniendo en cuenta que algunos estudios evidencian su presencia, en el contexto de estas arbovirosis y por tanto se había considerado dentro de la metodología inicial.

Al considerar la importancia que resulta de la existencia cada vez más documentada de la reacción serológica cruzada y a pesar de que los estudios hicieron diagnósticos inmuno histoquímicos para las patologías del estudio, en ninguno de ellos se especifica si hubo presencia de este fenómeno.

Los estudios incluidos en el análisis no permiten determinar el momento preciso de evaluación durante el curso de la enfermedad. Esto genera implicaciones importantes, dada la importancia del compromiso en CHIKV y otras arbovirosis. Tampoco se utilizaron en los trabajos incluidos, mediciones estandarizadas para la valoración de síntomas depresivos; por tanto, se tomó en cuenta la definición de cada estudio para depresión. Algunos se realizaron mediante historia clínica, auto reporte o valoración clínica.

## 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Hay una reducción importante de la calidad de vida, de los pacientes infectados por CHIKV, principalmente en la fase crónica de la enfermedad, que puede verse de manera objetiva, por indicadores del SF-36, específicamente las dimensiones que tiene vínculo con la esfera mental y que puede observarse hasta en un 20% de la población afectada.

Se ha documentado una relación, entre factores inmunológicos, inflamatorios y la disregulación crónica de los mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés, con la aparición de alteraciones mentales; fenómenos con mecanismos fisiopatológicos comunes a algunas arbovirosis.

La presencia de alteraciones mentales en las enfermedades por CHIKV y DENV, tiene una prevalencia importante. En este estudio hasta un 39% de los pacientes presentó síntomas depresivos, con una relevancia estadísticamente significativa. Cobra aún más peso, dada la incidencia elevada de estas arbovirosis.

Las arbovirosis emergentes, con gran capacidad de dispersión y contagio, afectan una gran cantidad de personas en el mundo. Sus secuelas sobre la funcionalidad global, la calidad de vida, la carga económica y la morbi mortalidad, son factores agravantes para el curso y pronóstico de la población con estas enfermedades; además de las reacciones serológicas cruzadas que pueden confundir su diagnóstico y manejo.

La transmisión de estas arbovirosis, que ya tuvieron una fase epidémica, aún se mantiene activa. Las consecuencias para la salud mental deben abordarse de manera holística, para ofrecer una mejor atención y perfeccionar los procesos diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación. Este estudio es un aporte importante para plantear nuevas estrategias de manejo, trazar mejores objetivos y así desarrollar políticas de salud pública integrales.

Existen pocos estudios publicados en las principales bases de datos (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/ Google Scholar), que relacionen arbovirosis con alteraciones mentales. El sesgo de publicación permite pensar que es importante continuar estudiando y hacer evidente este fenómeno en la literatura mundial, al considerar que las alteraciones mentales tienen una prevalencia importante, en el contexto de las arbovirosis. Más aún, el manejo multi e inter disciplinario en el que cada día tendrá que cobrar mayor importancia el quehacer y

el interés de las insituciones universitarias, los trabajadores de la salud y de la psiquiatría, nuestra profesión.

Se recomienda utilizar métodos diagnósticos estandarizados para detectar patologías mentales en esta población; es útil la escala de Zung, la Escala de Autoreporte para Depresión, Hamilton para Ansiedad y Depresión o el Beck Depression Inventory (BDI).

Finalmente se debe resaltar que los aspectos emocionales y psicológicos hacen parte fundamental de la de vida de los seres humanos que padecen estas enfermedades. Es nuestro deber ayudarlos de una forma compasiva, que permita comprender sus dolencias *psíquicas “del alma”*. Más allá de un cuerpo enfermo, un listado de síntomas o unas cifras alarmantes, existe un ser humano que sufre el duelo por la pérdida de su salud, su independencia, su capacidad de disfrute y su funcionalidad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A, et al. Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(6):1245-8.
2. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nature immunology.* 2016;17(9):1102-8.
3. Lineamientos para la atención clínica integral de pacientes con zika en Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2016 [14 de octubre de 2017]. Available from: [www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-atencion-clinica-integral-paciente-zika-colombia.pdf](http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-atencion-clinica-integral-paciente-zika-colombia.pdf)
4. Rodríguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE. Venezuela: far from the path to dengue and chikungunya control. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2015;66:60-1.
5. Enfermedades transmitidas por vectores: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013 [10 de diciembre de 2017]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias\\_dengue.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_dengue.pdf).
6. Villamil-Gomez WE, Gonzalez-Camargo O, Rodriguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales AJ. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *Journal of infection and public health.* 2016;9(5):684-6.
7. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez WE, Jimenez-Canizales CE, Castaneda-Hernandez DM, Rodriguez-Morales AJ. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2015;109(12):793-802.
8. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda Urbano-Garzón S, Sebastian Hurtado-Zapata J. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research.* 2016;68(12):1849-58.
9. Bhatia M, GAuTAM P, JHAnJee A. Psychiatric morbidity in patients with chikungunya fever: first report from India. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2015;9(10):VC01.
10. Hashmi AM, Butt Z, Idrees Z, Niazi M, Yousaf Z, Haider SF, et al. Anxiety and depression symptoms in patients with dengue fever and their correlation with symptom severity. *The International Journal of Psychiatry in Medicine.* 2012;44(3):199-210.
11. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin J-P, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine.* 2012;91(4):212-9.

12. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nature immunology*. 2017;18(2):132-41.
13. Zuschlag ZD, Lalich CJ, Short EB, Hamner M, Kahn DA. Pyrotherapy for the Treatment of Psychosis in the 21st Century: A Case Report and Literature Review. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2016;22(5):410-5.
14. Mackenzie J. The treatment of general paralysis of the insane by pyrotherapy. *British Journal of Venereal Diseases*. 1929;5(2):95.
15. Tsay CJ. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *The Yale journal of biology and medicine*. 2013;86(2):245.
16. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(4):356-61.
17. Laza N. Pandal (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus). *Acta Neurol Colomb*. 2006;22(2).
18. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(14):1563-86.
19. Cody SL, Vance DE. The neurobiology of HIV and its impact on cognitive reserve: a review of cognitive interventions for an aging population. *Neurobiology of disease*. 2016;92:144-56.
20. Le Coupanec A, Tchankouo-Nguetcheu S, Roux P, Khun H, Huerre M, Morales-Vargas R, et al. Co-Infection of Mosquitoes with Chikungunya and Dengue Viruses Reveals Modulation of the Replication of Both Viruses in Midguts and Salivary Glands of *Aedes aegypti* Mosquitoes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1708.
21. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebise P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis A cohort study on La Réunion Island, 2005–2009. *Neurology*. 2016;86(1):94-102.
22. Mota MTdO, Terzian AC, Silva MLCR, Estofolete C, Nogueira ML. Mosquito-transmitted viruses-the great Brazilian challenge. *Brazilian journal of microbiology*. 2016;47:38-50.
23. Mayer SV, Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and Zika fevers. *Acta tropica*. 2017;166:155-63.
24. Patterson J, Sammon M, Garg M. Dengue, Zika and Chikungunya: emerging arboviruses in the new world. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2016;17(6):671.
25. Couturier E, Guillemain F, Mura M, Leon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1315-22.
26. Tucker P, Pfefferbaum B, Nitiéma P, Khan Q, Aggarwal R, Walling EE. Possible link of Interleukin-6 and Interleukin-2 with psychiatric diagnosis, ethnicity, disaster or BMI. *Cytokine*. 2017;96:247-52.

27. Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(4):488-795.
28. Rodríguez-Morales AJ, Hoyos-Guapacha KL, Vargas-Zapata SL, Meneses-Quintero OM, Gutiérrez-Segura JC. Would be IL-6 a missing link between chronic inflammatory rheumatism and depression after chikungunya infection? *Rheumatology International*. 2017;1-3.
29. Gold P. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular psychiatry*. 2015;20(1):32-47.
30. Moryś JM, Jeżewska M, Korzeniewski K. Neuropsychiatric manifestations of some tropical diseases. *International maritime health*. 2015;66(1):30-5.
31. Martínez Torres E. Dengue. *Estudios avanzados*. 2008;22(64):33-52.
32. Lahiri M, Fisher D, Tambyah PA. Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(10):1011-6.
33. Mushtaq M, Zahir M. Depression, anxiety, stress and their effect upon the self-efficacy in dengue patients;. *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar-Pakistan)*. 2016;30(1).
34. Chaturvedi M, Jha P, Pandey A, Kumar P. Unexplained delirium in dengue fever.
35. Gurugama P, Garg P, Perera J, Wijewickrama A, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Indian journal of dermatology*. 2010;55(1):68.
36. Montaña Caicedo JI, Muñoz MM, Cuellar DA, Cuellar Segura CM. Respuesta frente a la introducción del virus Chikungunya en Colombia, 2014 a 2015: Ministerio de Salud y la Protección Social; 2016 [13 de noviembre de 2017]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/AS/papeles-en-salud-n6.pdf>.
37. Restrepo Jaramillo BN. Chikungunya virus infection. *CES Medicina*. 2014;28(2):313-23.
38. Rodríguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Research*. 2016;5.
39. Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gomez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L. Post-chikungunya chronic arthralgia: a first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clinical rheumatology*. 2016;35(3):831-2.
40. Acosta KR, Rojas M, Abad A, Gómez G. ¿ Afecta el virus del chikungunya el estado emocional de los individuos que lo padecen? *Psicogente*. 2016;19(35).
41. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(7):688-93.
42. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):VC01-VC3.

43. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Reunion. *Epidemiology & Infection*. 2009;137(4):534-41.
44. Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2007;55:765-9.
45. Plan de respuesta frente a la fiebre por el virus del zika: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016 [18 de diciembre de 2017]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-respuesta-fiebre-zika-colombia.pdf>.
46. e Silva ACS, Moreira JM, Romanelli RMC, Teixeira AL. Zika virus challenges for neuropsychiatry. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:1747.
47. Schwartzmann PV, Ramalho LN, Neder L, Vilar FC, Ayub-Ferreira SM, Romeiro MF, et al., editors. Zika virus meningoencephalitis in an immunocompromised patient. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.
48. Corrêa-Oliveira GE, do Amaral JL, da Fonseca BAL, Del-Ben CM. Zika virus infection followed by a first episode of psychosis: another flavivirus leading to pure psychiatric symptomatology. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2017;39(4):381-2.
49. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
50. Wittenborn A, Rahmandad H, Rick J, Hosseinichimeh N. Depression as a systemic syndrome: mapping the feedback loops of major depressive disorder. *Psychological medicine*. 2016;46(3):551-62.
51. NIMH. Depresión 2018 [Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression/index.shtml>].
52. OMS. Depression; 2017 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>].
53. Ministerio de la Protección Social Colombia. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. 2013 [1 de enero de 2018]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC\\_Comple\\_Depre%20\(1\).pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Depre%20(1).pdf).
54. Miyoshi K. Depression associated with physical illness. *JAPAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*. 2001;44(6):279-82.
55. NIMH. Anxiety Disorders 2018 [Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>].
56. Luengas LL, Tiga DC, Herrera VM, Villar-Centeno LÁ. Caracterización del estado de salud de las personas en su periodo de convalecencia de un episodio de dengue. *Biomédica*. 2016;36(Sup2):89-97.
57. Theofilou P. Quality of Life: Definition and Measurement. *Europe's journal of psychology*. 2013;9(1).
58. Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta*. 2010;38(2):53-64.



59. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta sanitaria*. 2005;19(2):135-50.
60. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2091-4.
61. Guías de dengue para la atención de enfermos en la región de las américas Organización Mundial de la Salud; 2015 [20 de noviembre de 2017]. Available from: <http://www.hirrc.org/Gu%C3%ADa%20dengue%20OPS%202016.pdf>.
62. Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez WE, Franco-Paredes C. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(3):177-9.
63. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica*. 2012;32(2):288-302.
64. da Rosa JFT, de Souza WM, de Paula Pinheiro F, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, et al. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;96(5):1019-30.
65. Mattar S, González M. Oropouche virus: A virus present but ignored. *Revista MVZ Córdoba*. 2015;20(3):4675-6.
66. Esposito DLA, Fonseca BALd. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(5):540-4.
67. Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaiza CJ, et al. Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel medicine and infectious disease*. 2016;14(1):58-9.
68. Rodriguez-Morales AJ, Restrepo-Posada VM, Acevedo-Escalante N, Rodriguez-Munoz ED, Valencia-Marin M, Castrillon-Spitia JD, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 12-month follow-up study of its chronic inflammatory rheumatism in La Virginia, Risaralda, Colombia. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1757-8.
69. Rodriguez-Morales AJ. Letter to the Editor: Chikungunya Virus Infection—An Update on Chronic Rheumatism in Latin America. *Rambam Maimonides medical journal*. 2017;8(1).
70. Consuegra-Rodriguez MP, Hidalgo-Zambrano DM, Vasquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Parra-Valencia E, Rodriguez-Morales AJ. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2017.
71. Ramachandran V, Malaisamy M, Ponnaiah M, Kaliaperuaml K, Vadivoo S, Gupte MD. Impact of chikungunya on health related quality of life Chennai, South India. *PLOS one*. 2012;7(12):e51519.

72. Castellanos J, Bello J, Velandia-Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014;18(4):167-76.
73. Rodríguez-Morales AJ O-SS, Meneses-Quintero OM, et al.;. Depression and anxiety screening using Zung Self-Rating Scales (SDS/SAS) among patients with post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a comparative study of a 2-year follow-up cohort in La Virginia, Risaralda, Colombia. *Int J Infect Dis* 2018;18(Supp):(in press).

## **ANEXO A**

### **PARTICIPACIONES Y RECONOCIMIENTOS EN CONGRESOS, DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS, RELIAZADAS EN ESTE ESTUDIO.**

PRIMER LUGAR en el concurso de trabajos libres tipo poster. XVIII CONGRESO PANAMERICANO DE INFECTOLOGÍA. Mental health compromise in chronic chikungunya disease: A systematic review and meta-analysis of studies assessing it with SF-36 scores, Asociación Panamericana de Infectología – Mayo de 2017.

ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN en modalidad tipo póster. XVIII CONGRESO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Depression as acute and chronic manifestation of dengue and chikungunya: A systematic review and meta-analysis, Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (ISID) y Sociedad Argentina de Infectología (SADI) – Marzo de 2018.